



등록특허 10-2190009



## (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월15일

(11) 등록번호 10-2190009

(24) 등록일자 2020년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/12 (2006.01) A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7017624

(22) 출원일자(국제) 2012년12월11일

심사청구일자 2017년11월29일

(85) 번역문제출일자 2014년06월26일

(65) 공개번호 10-2014-0107329

(43) 공개일자 2014년09월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/068988

(87) 국제공개번호 WO 2013/090278

국제공개일자 2013년06월20일

(30) 우선권주장

61/569,255 2011년12월11일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02010132882 A2\*

Eur. J. Clin. Pharmacol., 2011, Vol.67,  
pp.825-831.\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

바우닥스 바이오, 인코포레이티드

미국, 펜실베니아 19355, 말번 라프 로드 490

(72) 발명자

헨우드, 제라딘 에이.

미국, 펜실베니아 19355, 멜번, 조로크스 레인 3  
마크, 랜달 제이.미국, 펜실베니아 19301, 파올리, 벨리 그린 로드  
1633

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최덕규

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 비강내 텍스메데토미딘(dexmedetomidine) 조성물 및 그 사용방법

## (57) 요약

본원발명은 비내형 제제에 관한 것이다. 더욱 자세하게는, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 그 염 및 그의 용법에 관한 것이다.

(72) 발명자

코랭, 제이알., 존 조세핀

미국, 텍사스 78750, 어스틴, 앤더슨 파크 트래일  
1111

샤르, 크리스토퍼 티.

미국, 펜실베니아 19355, 맬번, 부룩먼트 사컬 907

프라이어, 찰스 알렉산더

미국, 펜실베니아 19355, 말번, 슈이트 100, 벨리  
스트렘 파크웨이 55

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염  $35\mu\text{g}$ ,  $40\mu\text{g}$ ,  $45\mu\text{g}$ , 또는  $50\mu\text{g}$ 을 포함하는, 성인에서 통증을 예방 또는 치료하기 위한 비강내 조성물로서, 상기 조성물은 한쪽 비강으로 투여되는 스프레이이고, 상기 조성물은 투여 후 15분 내지 20분 이내에  $0.1\text{ng}/\text{ml}$ 의  $C_{\text{plasma}}$ 를 생성하고 그리고 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 투여 직후 한 시간 동안 진통효과를 가지며, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 투여 받은 성인은 그 직후 한 시간 동안 협조적이고(cooperative), 지남력이 있으며(oriented), 그리고 평온한 상태인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 2

삭제

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 혈장  $C_{\text{max}}$ 가  $0.08\text{ng}/\text{ml}$  내지  $0.2\text{ng}/\text{ml}$ 인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 혈장  $C_{\text{max}}$ 가  $0.15\text{ng}/\text{ml}$ 인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 혈장  $C_{\text{max}}$ 가  $0.2\text{ng}/\text{ml}$ 인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 혈장  $C_{\text{max}}$ 가  $0.25\text{ng}/\text{ml}$ 인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의  $T_{\text{max}}$ 가 1시간 미만인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 넥스메데토미딘, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의  $T_{\text{max}}$ 가 50분 미만인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 통증 완화의 초기 시간이 10분 미만인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제1항에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 염이 염산염인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 상기 조성물이 하나 이상의 추가적인 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 하나 이상의 추가적인 치료제가 오피오이드 진통제, 비-오피오이드 진통제, 비타민, 혈관 확장제, 벤조디아제핀, 트립탄, 항경련제, 항우울제, 항구토유발제, 및 항고혈압제로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 성인이 암, 바이러스 감염, 물리적인 외상, 관절염, 두통, 편두통, 또는 하부 요통과 관련되거나 그로부터 발생되는 특발성 통증을 가진 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 상기 특발성 통증이 신경통, 근육통, 통각과민증, 통각과민, 신경염, 또는 신경병증인 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 상기 물리적인 외상이 수술, 화상 또는 둔기에 의한 외상과 관련되거나 그로부터 발생되는 것을 특징으로 하는 비강내 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 상당한 양의 진정제 투여 없는 진통제로서의 텍스메데토미딘의 비강내 제제, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것으로, 이들의 사용방법도 포함한다.

### 배경 기술

[0002]

텍스메데토미딘인 5-[(1S)-1-(2,3-다이메틸페닐)에틸]-1H-이미다졸은 진정 및 진통특성을 갖는 비-마취 아드레날린 수용체 작용제이다. 현재, 텍스메데토미딘은 중환자 세팅(setting)과 비-삽관(non-intubated) 환자의 진정치료를 하는 동안에 및/또는 수술 및 다른 절차가 진행되는 동안에 앞서, 처음에 삽관하고 기계적 인공호흡을 하는 환자의 진정을 위해 바람직한 주사용 제제로서 유일하게 시판되고 있으며, 그것은 반드시 전문적인 경험과 면허를 받은 의료 전문가에 의해 정맥주사로 투여되어야 한다. 비록 텍스메데토미딘은 진통 성질을 갖지만, 진정작용이 없는 진통제로서 유용한 비강내 제제이나, 시판되고 있지 않다. 더욱이, 다양한 이유로, 시판 주사용 제제는 자기 투약할 수 있는 진통제로서 사용하기에는 적합하지 않다. 텍스메데토미딘에 기반한 진통제에 대한 지속적인 필요성, 예를 들어, 상당한 양의 진정제 투여 없이 비강 무통각(analgesia)(또는 치료 또는 통증을 예방하는 다른 방법)을 부여하기 위해 환자에 의해서 자기 투약될 수 있는 텍스메데토미딘에 기반한 진통제의 필요성이 대두되어 왔다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

### 발명의 효과

## 도면의 간단한 설명

[0003]

도 1은 일부 실시예에 대한 비강 텍스메데토미딘의 약동학을 나타낸다.

도 2는 일부 실시예에 대한 평균 텍스메데토미딘 혈장 농도(ng/mL)를 나타낸다.

[과제의 해결 수단]

본 발명은 포유동물에 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 비강에 투여하는 것을 포함하여, 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 포유동물에 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 것에 의하여, 약 15분에서 약 20분 이내에 약 0.1 ng/mL의 C<sub>plasma</sub>를 생성하고 상당한 진정작용 없이 진통효과가 있다.

또한, 본 발명은 성인 인간에 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 비강에 투여하는 것을 포함하여, 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 성인에 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 것에 의하여, 투여 후 약 2 시간의 기간 내에 성인에 상당한 진정작용이 없고 그 기간 내에 진통 효과를 가진다.

또한, 본 발명은 포유동물의 한쪽 콧구멍에, 특히 인간에게 비강 내에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 것으로, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 포유동물에 텍스메데토미딘을 포함하는 약학 조성물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물의 비강에 분사하는 것을 포함하여, 상당한 진정작용 없이 통증을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 스프레이의 약 150 μm 미만의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다.

또한, 본 발명은 텍스메데토미딘을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정량장치를 제공하는 것으로, 상기 정량장치는 상당한 양의 진정제 투여 없이 포유동물에서 진통약제학적 조성물의 정량 스프레이를 비강에 전달한다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0004]

별도로 정의되지 않는 한, 모든 기술 및 과학 용어는 일반적으로 개시된 실시예들이 속한 기술 분야의 당업자에 의해 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0005]

본 명세서에서 사용되는 용어 “하나”는 문맥상 명백히 다른 것을 나타내는 것으로 명시되어있지 않는 한 “적어도 하나” 또는 “하나 이상”을 의미한다.

[0006]

본 명세서에서 사용된 용어 “약”은 레벨이 근사치이며, 작은 변화가 개시된 실시 형태의 실시에 크게 영향을 주지 않는 것을 의미한다. 레벨한정이 사용된 경우에, 문맥에 의해 다른 것을 나타내는 것으로 명시되어있지 않는 한, “약”은 레벨이 ± 10 %로 변할 수 있고 개시된 실시예들의 범위 내에 남아있을 수 있다.

[0007]

본 명세서에서 사용된 용어 “무통각”은 통증의 경감 (부분 또는 전체) 또는 제거를 말한다.

[0008]

본 명세서에서 사용된 용어 “운반체”는 화합물이 투여되는 희석제, 보조제 또는 첨가제를 의미한다. 약학 운반체는 석유, 동물, 식물 또는 합성으로 유래된 것, 예를 들어, 땅콩유, 대두유, 미네랄 오일, 참기름 등을 포함하는 물 및 기름과 같은 액체일 수 있다. 약제학적 운반체로는 식염수, 아라비아 고무, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 요소 등을 있다. 또한, 보조제, 안정제, 증점제, 활택제 및 착색제가 사용될 수 있다.

[0009]

본 명세서에서 사용된 용어 “화합물”은 모든 입체 이성질체, 토토머(tautomers), 및 화합물의 동위원소, 또는 본 명세서에 기재된 모든 대사 산물을 포함한 이의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다.

[0010]

본 명세서에서 사용된 용어 “포함”(및 “이루어지다”, “포함하는” 및 “포함된다”) 등의 포함의 모든 형태), “구비”(및 “있는”과 “가진” 등의 구비의 모든 형태), “포함”(및 “포함하다” 및 “함유하다”와 같은 포함의 모든 형태) 또는 “함유하는”(및 “함유하는” 및 “함유”와 같은 함유의 모든 형태)은 포괄적 또는 개방형 및 추가적인, 열거되지 않은 요소 또는 방법 단계를 제외하지 않는다.

[0011]

본 명세서에서 사용된 용어 “접촉”은 하나의 생체 외 시스템 또는 하나의 생체 내 시스템에서 두 가지 요소를

접촉시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 “접촉”은 인간 등의 개체 또는 환자에 화합물의 투여를 포함하는 개체 또는 환자 또는 세포에 하나의 화합물 또는 조성물을 가진 것을 의미한다.

[0012] 본 명세서에서 사용되는 용어 “Dv90”은 액적의 전체 분포상에서 부피의 90% 이하 입자크기를 나타내는 값을 의미한다(예를 들어, 하나 또는 두 방울을 포함하는 점비액에 대한; 분무 미스트 등).

[0013] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 “개체”, “환자”는 예를 들어 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 인간과 같은 포유동물을 포함하는 모든 동물을 의미한다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 어구 “필요로 하는”는 동물 또는 포유동물이 특정 방법 또는 치료에 대한 필요성을 갖는 것으로 확인된 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 식별은 진단의 어떤 수단일 수 있다. 본 명세서에 설명된 방법 및 치료의 모두에서, 동물 또는 포유동물을 필요로 할 수 있다. 일부 실시예에서, 동물 또는 포유동물은 환경 또는 특정 질병, 장애 또는 질병이 널리 퍼진 환경으로 이동한다. 예를 들어, 포유동물 또는 동물은 진정 작용을 수반하지 않거나 상당한 양의 진정제 투여를 수반하지 않는 통증의 치료 또는 예방을 필요로 할 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는 어구 “정량 장치”는 지정된 복용량을 제공하는 장치를 말한다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 어구 “X-Y”는 X와 Y 사이의 임의의 수를 의미하고, 종료점을 포함한다. 예를 들어, 어구 “1-5”는 1, 2, 3, 4 또는 5를 의미한다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, “통증”은 임상 증상의 넓은 범위를 지칭하고, 이는 넓은 의미를 갖는다. 통증의 인식은 매우 주관적이며, 다른 개체들은 다른 방식과 크게 다른 강도와 통증을 경험한다. 통증의 연구를 위한 국제 협회는 통증을 “실제 또는 잠재적인 조직 손상, 또는 이러한 손상의 측면에서 기술된 불쾌한 감각적, 정서적 경험”이라고 정의한다. 보다 간단히 말해서, 통증은 통증의 원인과 관련된 모든 감각 경험이 포함되어 자신의 신체의 불편한 인식을 가진다. 통증의 비-제한적인 유형과 원인은 신경통, 근육통, 통각과민증, 통각과민, 신경염, 및 신경병증이 있다. 통증은 종종 암이나 관절염과 같은 근본적인 생리적인 이상 증상이다. 통증의 일부 유형은 편두통의 통증처럼 명확하게 확인된 원인을 가지지 않는다. 또한, 통증은 화상이나 수술과 같은 물리적인 외상에 의해서 발생할 수 있다. 대상포진(수두와 띠헤르페스)과 같은 바이러스성 감염 또한, 통증을 일으키는 원인이 될 수 있다. 알코올 또는 약물남용의 화학적인 의존에서 금단은 종종 통증의 증상과 관련이 있다. 따라서, 본 명세서에서 “통증”은 매우 넓은 의미를 가지는 것으로 이해된다.

[0018] 본 명세서에서 사용되는 “약학적으로 허용 가능한” 어구는 완전한 의학적 판단의 범위 내에서, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 제형을 의미한다. 일부 실시예에서, “약학적으로 허용 가능한”은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물 및 보다 특히 인간에게 사용하기 위하여 미국 약전 또는 그 밖의 일반적으로 승인된 약전에 나열된 것을 의미한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 어구 “약학적으로 허용가능한 염”은 산성 또는 염기성의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 자연에서 염기성인 화합물은 다양한 무기 및 유기산과 다양한 염을 형성할 수 있다. 산은 비-독성 산부가염을 형성하는 이러한 염기성 화합물의 약학적으로 허용가능한 산부가염을 제조하는데 사용될 수 있다. 즉, 황산, 티오향산, 시트릭, 말레이, 아세틱, 옥살릭, 염산염, 브롬화수소산염, 요도드화수소산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 아황산수소염, 인산염, 이소니코틴산염, 붕산염, 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 시트르산염, 시트르산염, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 중타르타르산염, 아스코르브산염, 숙신산, 말레산염, 젠티신, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카론산염(glucaronate), 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루타민산염, 메탄설휠산염, 에탄설휠산염, 벤젠설휠산염, p-톨루엔설휠산염, 탄산수소염, 말론산염, 메실레이트, 에실레이트, 납시디스레이트(napsydisylate), 토실레이트, 베실산염, 오쏘인산염, 트리플루오로 아세테이트 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)염이 있으며, 이에 제한되지 않고, 약학적으로 허용가능한 음이온을 포함한다. 아미노 성분(moiety)을 포함하는 화합물은 상기의 산 이외에, 각종 아미노산과 함께 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 자연에서 산성인 화합물은 다양한 약리학적으로 허용되는 양이온과 염기 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 나트륨, 리튬, 아연, 칼륨, 철 및 염이고, 이에 한정되지 않는다. 본 발명은 또한 화합물의 4급 암모늄염을 포함할 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 “예방” 또는 “예방하는”은 하나의 특정 질환, 질병, 또는 장애를 얻는 위험의 감소를 의미한다.

[0021] 본 명세서에서 사용된 용어 “전구약물”은 공자의 직접 작용(direct acting) 약물의 유도체로, 약물과 비교하

여 전달 특성 및 치료적 가치를 강화한 유도체를 의미하며, 효소적 또는 화학적 과정을 통해 활성 약물로 변환된다.

[0022] 본 명세서에서 사용되는 용어 “진정”은 환자 또는 피험체가 독립적으로 그리고 지속적으로 기도를 확보하고 규칙적인 호흡 패턴을 유지하며, 물리적 자극과 구두 명령에 적절하고 합리적으로 반응할 수 있도록 유지하는 의식저하를 의미한다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 용어 “상당한 진정”은 스텐포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale)에 대한 환자의 자기 평가와 일치하여, 대상 환자가 레벨 3와 동일 또는 그 이상인 경우에 진정의 정도를 평가하고, 여기서: 레벨 1 = 활발한, 활력이 넘치는, 정신이 초롱초롱한, 또는 완전히 깨어있는 느낌; 레벨 2 = 절정은 아니지만 높은 수준으로 집중할 수 있는 의식; 레벨 3 = 깨어있는, 그러나 이완된; 그러나 완전히 정신이 초롱초롱하게 반응하지 않는; 레벨 4 = 약간 기억이 가물가물한, 침울한; 레벨 5 = 기억이 가물가물한; 깨어있으나 관심을 잃는; 느긋해지는; 레벨 6 = 졸린, 정신이 둥동한, 잠과 싸우는, 눕기를 좋아하는; 또는 레벨 7 = 더 이상 잠과 싸우지 않는, 곧 잠이 시작되는; 꿈 같은 생각을 가지는 상태이다. “상당한 진정”은 또한 환자 또는 피험체가 RSS(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 4 이상의 진정을 경험하는 것을 의미하며, 여기서: 레벨 1 = 환자는 불안한, 안절부절 못하는, 혼란스럽거나 둘 다이다. 레벨 2 = 환자가 협조적이고, 평안하며, 조용하다. 레벨 3 = 환자가 지시에만 반응한다; 레벨 4 = 자고; 빛으로 미간반사 또는 큰 소리로 청각 자극에 대한 빠른 반응; 레벨 5 = 자고; 빛으로 미간반사 또는 큰 소리로 청각 자극에 대한 느린 반응; 레벨 6 = 자고; 고통스러운 자극에 대한 반응이 없다. 또한 “상당한 진정”은, 환자 또는 피험체가 경계/진정 척도(Alertness/Sedation Scale)의 수정된 관찰자의 평가로 레벨 5 이하의 진정을 경험하는 것을 의미한다. 여기서: 레벨 6 = 정신이 초롱초롱하고 깨어 있으며, 정상적인 톤으로 이름을 부르면 쉽게 반응한다; 레벨 5 = 잠들고, 정상적인 톤으로 이름을 부르면 쉽게 반응하지 않는다; 레벨 4 = 정상적인 톤으로 이름을 부르면 기면 상태로 반응한다. 레벨 3 = 이름을 큰 소리로 또는 반복적으로 부른 경우에만 반응한다. 레벨 2 = 가볍게 찌르거나 흔드는 경우에만 반응한다. 레벨 1 = 가볍게 찌르거나 흔드는 경우에 반응하지 않는다; 그리고 레벨 0 = 매우 불쾌한 자극에 반응하지 않는다.

[0024] 본 명세서에서 사용되는 어구 “가용화제”는 미셀 용액 또는 약물의 참용액(true solution)의 형성을 초래할 제제를 의미한다.

[0025] 본 명세서에서 사용되는 용어 “용액/현탁액”은 활성제의 제 1 부분이 용액에 존재하고 활성제의 제 2 부분이 액체 기질에서 현탁액, 미립자 형태로 존재하는 액체 조성물을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 사용되는 “실질적으로 고립된” 문구는 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 화합물이 형성되거나 검출되는 환경으로부터 분리된 화합물을 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 사용되는 어구 “치료 유효량”은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에게 요구되는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성화합물 또는 약제의 양을 의미한다. 치료 효과는 치료되는 질환 또는 원하는 생물학적 효과에 의존한다. 따라서, 치료 효과는 질환의 진행, 또는 개선된 치료, 치유, 예방 또는 질환의 제거, 또는 부작용의 질환 및/또는 억제 (부분 또는 전체)와 관련된 증상의 심각도를 감소시킬 수 있다. 치료적 반응을 유도하는데 필요한 양은 나이, 건강, 크기 및 피험체의 성별에 기초하여 결정될 수 있다. 최적양은 피험체의 치료에 대한 반응의 모니터링에 기초하여 결정될 수 있다. 일부 실시예에서, 치료학적 유효량은 본 명세서에 기재된 특정 양 또는 범위이다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 용어, “치료”, “치료되는”, 또는 “치료하는”은 개체의 바람직하지 않은 생리적 상태, 질환 또는 질병을 예방 또는 감소되거나 유익한 또는 바람직한 임상 결과를 얻는 것으로, 치료적 처치 또는 예방 또는 예방 조치 모두를 의미한다. 본 발명의 목적을 위해서, 유익하거나 바람직한 임상적 결과를 포함하지만, 증상의 완화; 질환, 장애 또는 질병의 정도의 감소; 상태, 질환 또는 질병의 상태가 안정화(즉, 악화되지 않음); 질환, 장애, 질병 진행의 둔화 또는 발병의 지연; 질환, 장애 또는 질병 상태의 회복(부분 또는 전체)을, 찾아낼 수 있던지, 없던지; 하나 이상의 측정 가능한 물리적 매개변수의 개량은, 반드시 환자에 의해 식별이 가능할 필요가 없는; 또는 질환, 장애, 질병의 회복 또는 개선에 제한되지 않는다. 치료는 상당한 진정 작용과 같은 부작용의 과도한 레벨 없이 임상적으로 상당한 진통 반응을 도출하는 것을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 따라서, 또는 “통증의 치료”는 통증과 관련된 일차 현상 또는 이차 증상 중 하나를 완화하거나 개선 또는 예방활동을 의미한다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 “상당한 양의 진정제 투여 없이”는 환자가 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 3 이하의 진정레벨, 스텐포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale)의 레벨 2 이하, 및/또는 수정된 경계/진정 척도

(Alertness/Sedation Scale)의 관찰자의 평가에서 레벨 6 이상을 경험한다.

[0030] 그것은 본 명세서에 기재된 특정 특징은, 명확성을 위해, 별개의 실시예의 문맥에서 설명된, 또한 하나의 실시예에 콤비네이션으로 제공될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 반대로, 하나의 실시예의 문맥에서 간결함을 위해, 각종 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 서브콤비네이션으로 제공될 수 있다.

[0031] 텍스메데토미딘은 포유동물에서 진정작용, 마취, 및 무통각을 일으키는 특정 알파-2-아드레날린 수용체 작용제이다. 인간에서, 텍스메데토미딘은 수술 및 다른 절차가 진행되기에 앞서, 중환자 세팅(setting)과 비-삽관(non-intubated) 환자의 진정 치료하는 동안에 처음에 삽관하고 기계적 인공호흡을 하는 환자의 진정을 위해 시판되고 있다. 예를 들면, 미국특허 제6,716,867호 및 제6,313,311호 각각은 본 명세서에 그 전체가 인용문헌으로 포함된다.

[0032] 텍스메데토미딘은 약학적으로 허용가능한 산과 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있는 염기성 질소 원자를 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은, 이 점에 있어서, 텍스메데토미딘의 비교적 무독성의, 무기 및 유기 산부가 염을 지칭한다. 이러한 염은 텍스메데토미딘의 최종 분리 및 정제 동안 또는 별도로 적합한 유기 또는 무기산과 유리 염기의 형태로 정제된 텍스메데토미딘을 반응시킨 후 형성된 염을 분리하여 동일 반응계(*in situ*)에서 제조될 수 있다. 또한, 염은 스프레이 제형을 생산하는 제조 공정 동안에 형성될 수 있다. 대표적인 약제학적으로 허용가능한 염은 할로겐화수소산염(브롬화수소산염 및 염산염을 포함), 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우린산염, 벤조산염, 젖산염, 인산염, 토실레이트, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르타르산염, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토산염, 락토비오네이트, 2-하이드록시에틸설폰산염 및 라우릴설폰산염 등을 포함할 수 있고, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19의 “약제학적 염”을 참조할 수 있다. 텍스메데토미딘 염산염은 약학적으로 허용가능한 염의 예이다. 어떤 경우에는, 염산염이 큰 물에 대한 용해성 및 주위의 산소에 의한 산화에 대한 안정성이 우수하기 때문에 텍스메데토미딘 염산염의 사용은 부분적으로 사용될 수 있다.

[0033] 텍스메데토미딘 유도체는 전구약물을 만드는 공유결합성 수식(covalent modifications)을 포함한다. 투여시, 전구약물 유도체는 포유동물에 의하여 텍스메데토미딘을 산출함으로써 화학적 변형을 겪는다. 전구약물은 텍스메데토미딘의 약물동력학 또는 생체 분포를 바람직하게 변경하기 위해서 또는 다른 바람직한 특성을 생성하기 위해서 사용될 수 있다. 예를 들어, 텍스메데토미딘의 반응성 질소는 활성 의약 성분을 나타내기 위해, 환원, 산화 또는 가수 분해, 효소적 또는 비효소적, 절단되는 작용기로 유도체화 될 수 있다. 전구약물의 특정 유형의 용도가 알려져 있다(R. B. Silverman, 1992, “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,” Academic Press, Chp. 8 참조). 예를 들어, 전구약물은 화합물의 최종 분리 및 정제하는 동안에 동일 반응계에서 제조하거나 개별적으로 적합한 유도체와 유리 염기 형태의 정제된 화합물을 반응시켜서 제조될 수 있다.

[0034] 본 발명에서 텍스메데토미딘의 비강 제제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 C<sub>plasma</sub>에 대응하는 통증 완화의 시작 시간을 감소되게 하는 것이 통증의 치료를 위해 개발될 수 있다는 놀랍고 예기치 않은 결과(들)을 기술하며, C<sub>max</sub> 및 T<sub>max</sub>로 감소할 때, 포유동물에 진정작용 또는 상당한 진정작용 없이 통증을 완화 또는 예방으로 이어질 수 있다.

[0035] 본 발명은 포유동물에게 비강내 텍스메데토미딘의 유효량 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 비강 내로 투여하는 것을 포함하는 포유동물에서 상당한 진정작용 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공한다. 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용되는 염, 또는 이를 포함하는 조성물은, 조성물이 비강내 투여되도록 임의의 통상적인 방식으로 투여될 수 있다. 즉, 조성물은 비강에 접촉된다. 조성물은 또한 그것이 비강 내로 흡수가 되도록 조성물을 주입함으로써, 예를 들어, 투여 될 수 있다.

[0036] 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 비점막을 통해 흡수된다. 일부 실시예에서, 적어도 10 %, 적어도 20 %, 적어도 30 %, 적어도 40 %, 적어도 50 %, 적어도 60 %, 적어도 70 %, 적어도 80 %, 적어도 90 %에서 적어도 95 %, 적어도 96 %, 적어도 97 %, 적어도 98 %, 또는 조성물의 99 %가 비점막을 통해 흡수된다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 구강 점막을 통해 흡수되지 않는다.

[0037] 일부 실시예에서, 상기 방법은 진정 또는 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증 완화 치료 또는 예방을 포함한다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 1 이하이다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 2 이하이다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 3 이하이다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 스텐포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale) 레

벨 1 이하이다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 스텐포드 졸음 척도 레벨 2 이하이다. 일부 실시예에서, 진정의 레벨은 경계/진정 척도(Alertness/Sedation Scale)의 수정된 관찰자의 평가로 레벨 6 이상이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 3 이하이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 2 이하이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 RSS(Ramsay Sedation Scale) 레벨 1 이하이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 스텐포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale) 레벨 2 이하이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 스텐포드 졸음 척도 레벨 1 이하이다. 일부 실시예에서, 포유류 또는 인간에 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 즉시, 진정의 레벨은 경계/진정 척도(Alertness/Sedation Scale)의 수정된 관찰자의 평가로 레벨 6 이상이다.

[0038] 일부 실시예에서, 통증은 특발성 통증이다. 일부 실시예에서, 특발성 통증은 신경통, 근육통, 통각파민, 통각파민증, 신경염, 또는 신경병증이다. 일부 실시예에서, 통증은 암 또는 바이러스성 감염, 물리적 외상, 관절염, 두통, 편두통, 또는 요통에 의해서 야기 또는 연관된다. 일부 실시예에서, 물리적 외상은 수술, 화상, 둔기애의한 외상 또는 사고로 통증을 유발할 수 있는 기타 외상에 의해서 야기 또는 연관된다.

[0039] 일부 실시예에서, 본 명세서에 기술된 조성물을 투여하는 수단 및 방법은 공지되어있다. 투여에 대한 수단 및 방법은 당해 분야에서 공지되어 있으며, 다양한 약제학적인 지침을 참조할 수 있다(예를 들면, Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); and  $\mu$ goodman &  $\mu$ gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co., New York (1980) 참조).

[0040] 일부 실시예에서, 투여되는 화합물의 양은 치료학적으로 효과가 있거나 비강 내에 효과가 있는 양이다. 투여되는 용량은 치료되는 피험체의 특성, 예를 들면, 치료된 특정 동물에 달려있다. 연령, 체중, 건강, 병행치료의 유형, 치료의 빈도는 쉽게 당업자에 의해서 결정될 수 있다(예를 들면, 임상의사) 특정 투여요법의 선택은 그들이 본 명세서에 기술된 대로 원하는 임상 반응을 얻기 위해 또는 임상의에게 공지된 방법에 따라 임상의에 의해 선택 또는 조절 또는 적정할 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물의 양은 특정 질병, 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에 효과적 일 것이다. 질병, 질환 또는 장애의 성질 및 정도에 좌우되며, 표준 임상기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 체외 또는 체내 분석은 임의로 최적 투여 범위를 식별하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 투여량은 본 명세서에 기재된 것으로 할 수 있다.

[0041] 화합물 또는 이를 포함하는 조성물은, 비강내 투여에 적합한 다양한 투여형태로 투여될 수 있다. 투여량은 상기 투여형태에서 약학적이거나 비강 유효량을 나타내는 것일 수 있다. 일부 실시예에서, 유효량은 통증을 치료 또는 예방하기에 충분한 양이다. 일부 실시예에서, 유효량은 진정작용을 일으키지 않는 양이다. 일부 실시예에서, 유효량은 상당한 진정작용을 생성하지 않는다. 일부 실시예에서, 유효량은 통증을 치료 또는 예방하기에 충분한 양이며, 아무런 진정작용 또는 상당한 진정작용을 일으키지 않는다.

[0042]  $C_{\text{plasma}}$ 는 투여 후 특정 시점에서 포유동물 또는 인간의 혈장 내 텍스메데토미딘의 농도이다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, 투여의 약 15분부터 약 20분 이내에 약 0.1 ng/ml의  $C_{\text{plasma}}$ 를 제조하며, 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과가 있다. 따라서, 일부 실시예에서, 포유동물 또는 인간에게 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 15분부터 약 20분 이내에, 포유동물이나 인간은 약 0.1 ng/ml의  $C_{\text{plasma}}$ 를 가진다. 일부 실시예에서,  $C_{\text{plasma}}$ 는 약 0.09 ng/ml 내지 약 0.11 ng/ml, 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.12 ng/ml, 약 0.06 ng/ml 내지 약 0.09 ng/ml, 약 0.07 ng/ml 내지 약 0.09 ng/ml, 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.09 ng/ml 이다. 일부 실시예에서, 표적  $C_{\text{plasma}}$ 는 투여의 약 8 분 내지 약 30 분 이내에, 약 10 분 내지 약 30 분 이내에, 약 12 분 내지 약 30 분 이내에, 약 8 분 내지 약 20 분 이내에, 약 10 분 내지 약 20 분 이내에, 약 12 분 내지 약 20 분 이내에, 약 8 분 내지 약 15 분 이내에, 약 12 분 내지 약 15 분 이내에, 약 8 분 내지 약 10 분 이내에, 약 8 분 내지 약 12 분 이내에, 약 15 분 내지 약 20 분 이내에, 약 15 분 내지 약 20 분 이내에, 약 15 분 이내에, 약 12 분 이내에, 약 10 분 이내에, 약 8 분 이내에 도달하며 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통 효과를 가진다. 이 시점은 통증 완화의 시작(즉, 진통 효과)을 반영할 수 있다.

[0043] 일부 실시예에서, 통증 완화의 시작은 약 60 분 미만, 약 55 분 미만, 약 50 분 미만, 약 45 분 미만, 약 40 분

미만, 약 35 분 미만, 약 30 분 미만, 약 25 분 미만, 약 20 분 미만, 약 15 분 미만, 약 12 분 미만, 약 10 분 미만, 약 15 분, 약 12 분, 약 10 분, 또는 약 8 분이다. 통증 완화의 시작은 포유동물이 통증을 본 명세서에서 기술된 화합물 또는 조성물의 투여 전보다 작다고 느낄 때이다. 일부 실시예에서, 통증의 완화는 완료되며 포유동물은 더 이상 통증이 완화되는 것이라고 느끼지 않는다.

[0044] 또한, 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 비강에 투여하는 것을 포함하는 것으로 성인 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 성인 인간에게 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염을, 투여 후 약 2 시간의 기간 이내에 성인에 상당한 진정이 일어나지 않고 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 1.5 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 1.0 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 45 분의 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 30 분부터 약 1.5 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 40 분부터 약 75 분의 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 45 분부터 약 70 분의 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 50 분부터 약 65 분의 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정은 투여 후 약 50 분부터 약 60 분의 시간의 기간 내에 일어나지 않았으나, 여전히 시간의 기간 내에 진통 효과를 가진다.

[0045] 또한, 본 발명은 포유동물의 한쪽 콧구멍에, 특히 인간에게 비강내 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하는 것으로, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 한쪽 콧구멍에 투여는 전체 단위 용량이 양쪽 콧구멍에 투여되는 단위 용량의 분배에 비해서 하나의 콧구멍으로 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시예에서, 단위 용량은 오로지 하나의 콧구멍에 투여된다. 즉, 만일 투약이 4 시간마다인 경우라면, 투약은 단지 하나의 콧구멍에 4 시간마다 투여된다. 그러나, 하나의 콧구멍에 조성물이 투여되는 것은 두 개의 콧구멍 사이에서 교대로 이루어질 수 있다. 일부 실시예에서, 방법은 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 하나 이상의 콧구멍 (예를 들어, 두 개의 콧구멍)에 본 명세서에 기술된 조성물을 투여는 것을 포함하지 않는다.

[0046] 또한, 본 발명은 포유동물에 텍스메데토미딘을 포함하는 약학 조성물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물의 비강에 분사하는 것을 포함하여, 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 예방하거나 치료하는 방법을 제공하는 것으로, 상기 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 125  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 100  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 60  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ , 약 60  $\mu\text{m}$  내지 약 125  $\mu\text{m}$ , 또는 약 60  $\mu\text{m}$  내지 약 100  $\mu\text{m}$ 의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 40  $\mu\text{m}$  초과의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 50  $\mu\text{m}$  초과의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 60  $\mu\text{m}$  초과의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 스프레이는 약 70  $\mu\text{m}$  초과의 Dv90을 갖는 액적을 포함한다.

[0047] 일부 실시예에서, 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 비강으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약 0.1 ng/ml를 투여한 약 15 분 내지 약 20 분 이내에  $C_{\text{plasma}}$ 를 생성하고 상당한 진정작용 없이 진통 효과를 갖고, 이에 텍스메데토미딘의 비강 유효량, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여 후 약 2 시간의 시간 기간 이내에 상당한 진정을 나타내지 않고 시간의 기간 이내에 진통 효과가 있다.

[0048] 일부 실시예에서, 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 비강으로 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 포유동물의 한쪽 콧구멍으로, 특히 인간에게, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 15 분 내지 약 20 분 이내에 약 0.1 ng/ml 의  $C_{\text{plasma}}$ 를 생성하고 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과가 있다.

[0049] 일부 실시예에서, 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에

비강으로 분사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 15 분 내지 약 20 분 이내에 약 0.1 ng/ml 의  $C_{\text{plasma}}$  를 생성하고 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과가 있고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 액적을 포함한다.

[0050] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 성인 인간 한쪽 콧구멍에, 비강으로 투여하는 것을 포함하는, 성인 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 2시간 후의 시간의 기간 내에 성인에서 상당한 진정작용이 없이 시간의 기간 이내에 진통효과가 있다.

[0051] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 성인 인간에 비강으로 분사하는 것을 포함하는, 성인 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 2시간 후의 시간의 기간 내에 성인에서 상당한 진정작용이 없이 그 시간의 기간 이내에 진통효과가 있고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 액적을 포함한다.

[0052] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에, 비강으로 분사하는 것을 포함하는, 포유동물의 한쪽 콧구멍에, 특히 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 액적을 포함한다.

[0053] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간의 한쪽 콧구멍에, 비강으로 투여하는 것을 포함하는, 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과를 가지고 투여의 약 15 분 내지 약 20 분 이내에 약 0.1 ng/ml의  $C_{\text{plasma}}$  를 생성하고, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 2시간 이내에 인간에서 상당한 진정작용을 만들지 않고 시간의 기간 이내에 진통 효과가 있다.

[0054] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에, 비강으로 분사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과를 가지고 투여의 약 15 분 내지 약 20분 이내에 약 0.1 ng/ml의  $C_{\text{plasma}}$  를 생성하고, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 2시간의 기간 이내에 포유동물에서 상당한 진정작용을 만들지 않고 시간의 기간 이내에 진통 효과가 있고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 액적을 포함한다.

[0055] 일부 실시예에서, 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간의 한쪽 콧구멍으로 분사하는 것을 포함하는, 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 15 분 내지 약 20 분 이내에 약 0.1 ng/ml의  $C_{\text{plasma}}$  를 생성하고, 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과를 가지고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90 을 가지는 액적을 포함한다.

[0056] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간의 한쪽 콧구멍으로 분사하는 것을 포함하는, 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여 후 약 2 시간의 기간 내에 인간에 상당한 진정을 만들지 않고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 액적을 포함한다.

[0057] 일부 실시예에서, 또한 본 발명은 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 인간의 한쪽 콧구멍으로 분사하는 것을 포함하는, 인간에서 상당한 양의 진정제 투여 없이 통증을 치료 또는 예방방법을 제공함으로써, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여의 약 15 분 내지 약 20 분 이내에 약 0.1 ng/ml 의  $C_{\text{plasma}}$  를 생성하고, 텍스메데토미딘의 비강 유효량 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 투여 후 약 2 시간의 기간 내에 인간에 상당한 진정을 만들지 않고, 스프레이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90 을 가지는 액적을 포함한다.

[0058] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 텍스메데토미딘의 혈장  $C_{\text{max}}$  는 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.25 ng/ml, 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.2 ng/ml, 약 0.1 ng/ml 내지 약 0.2 ng/ml, 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.15 ng/ml, 약 0.1

ng/ml 내지 약 0.15 ng/ml, 약 0.15 ng/ml 내지 약 0.2 ng/ml 를 형성한다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의 혈장  $C_{max}$ 는 약 0.08 ng/ml 내지 약 0.2 ng/ml 이다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의 혈장  $C_{max}$ 는 약 0.15 ng/ml이다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의 혈장  $C_{max}$ 는 약 0.2 ng/ml이다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의 혈장  $C_{max}$ 는 약 0.25 ng/ml이다.

[0059] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서,  $T_{max}$ 는 약 60 분 미만, 약 50 분 미만, 약 40 분 미만, 약 35 분 미만, 약 30 분 미만이다. 일부 실시예에서,  $T_{max}$ 는 약 20 분 내지 약 60 분, 약 20 분 내지 약 50 분, 약 20 분 내지 약 40 분, 약 20 분 내지 약 30 분, 약 30 분 내지 약 60 분, 약 30 분 내지 약 50 분, 약 30 분 내지 약 40 분, 약 40 분 내지 약 60 분, 약 40 분 내지 약 50 분, 약 50 분 내지 약 60 분이다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘의  $T_{max}$ 는 약 1 시간 미만이다. 일부 실시예에서,  $T_{max}$ 는 약 50 분 미만이다.

[0060] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 화합물 또는 조성물은 특정 스케줄에 따라 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 조성물은 약 2시간 간격으로, 약 4시간 간격으로, 약 6시간 간격으로, 약 8시간 간격으로, 약 10 시간 간격으로, 약 12 시간 간격으로, 또는 약 24 시간 간격으로 투여된다. 또한 조성물은 필요에 따라 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이와 동일한 것을 포함하는 조성물은 약 6 시간 간격으로 투여된다.

[0061] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 텍스메데토미딘 또는 약학적으로 허용가능한 염은 약 10  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 90  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 80  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 70  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 60  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 50  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 40  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 30  $\mu$ g, 약 10  $\mu$ g 내지 약 20  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 100  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 90  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 80  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 70  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 60  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 50  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 40  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 35  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 30  $\mu$ g, 약 30  $\mu$ g 내지 약 45  $\mu$ g, 약 35  $\mu$ g 내지 약 45  $\mu$ g, 약 30  $\mu$ g 내지 약 40  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g 내지 약 45  $\mu$ g의 단위 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10  $\mu$ g, 15  $\mu$ g, 20  $\mu$ g, 25  $\mu$ g, 30  $\mu$ g, 35  $\mu$ g, 40  $\mu$ g, 45  $\mu$ g, 50  $\mu$ g, 55  $\mu$ g, 60  $\mu$ g, 65  $\mu$ g, 70  $\mu$ g, 75  $\mu$ g, 80  $\mu$ g, 85  $\mu$ g, 90  $\mu$ g, 95  $\mu$ g, 100  $\mu$ g의 단위 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 약 100  $\mu$ g 이하, 약 90  $\mu$ g 이하, 약 80  $\mu$ g 이하, 약 70  $\mu$ g 이하, 약 60  $\mu$ g 이하, 약 50  $\mu$ g 이하, 약 40  $\mu$ g 이하, 약 30  $\mu$ g 이하, 약 20  $\mu$ g 이하, 약 10  $\mu$ g 이하의 단위 용량으로 투여된다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 10  $\mu$ g, 약 25  $\mu$ g, 약 30  $\mu$ g, 약 35  $\mu$ g, 약 40  $\mu$ g, 약 50  $\mu$ g, 약 75  $\mu$ g, 또는 약 100  $\mu$ g의 단위 용량으로 투여된다. 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 단위 용량은 다양한 방식으로 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 단위 용량은 단일 비강 스프레이에 의해 투여된다. 일부 실시예에서 단위 용량은 주입하는 것이 필요 없는 단일 복용량 스프레이 장치를 사용하여 단일 비강 스프레이에 의해 투여된다. 단일 복용량은 코 스프레이 장치의 단일 작동을 통해 투여될 수 있다. 주입하는 것이 필요하지 않은 스프레이 장치의 예는 Aptar Unitdose 비강 시스템이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 스프레이 장치는, 일부 실시예에서, 약 100  $\mu$ l의 부피를 전달할 수 있다. 일부 실시예에서, 부피는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90  $\mu$ l이다. 일부 실시예에서, 부피는 약 10-100, 약 20-100, 약 30-100, 약 40-100, 약 50-100, 약 60-100, 약 70-100, 약 80-100, 약 90-100  $\mu$ l이다.

[0062] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 투여 후 혈압에 최소한의 영향 또는 영향이 없는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 투여한 직후 시간 내 혈압에 영향이 없다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 투여한 직후 시간 내의 혈압에 단지 최소한의 영향이 있다. 일부 실시예에서, 포유동물의 휴식 평균 동맥 혈압은 약 5 mmHg 초과, 약 10 mmHg 초과, 약 15 mmHg 초과, 약 20 mmHg 초과, 약 25 mmHg 초과, 약 30 mmHg 초과로 영향을 미치지 않는다. 평균 동맥 혈압은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후 혈압에 영향이 없거나 최소이다.

[0063] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 상기 방법은 상기 인간 또는 포유동물에 하나 이상의 추가 치료제를 동시에, 교대로 또는 순차적으로 조합하여 투여하는 것을 포함한다. 상기 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어, 아편유사제(opioid) 진통제 (예를 들어, 모르핀, 옥시코돈, 하이드로 몰론 등), 합성 아편유사제 같은 진통제 (예를 들어, 메페리딘, 웬타닐, 웬타조신, 부토르판을 등) 또는 비-아편유사제 진통제 (예를 들어, 비스테로이드성 소염진통제, 케타민, 살리실산염, 스테로이드 등); 비타민; 혈관확장제; 벤조디아제핀 (예를 들어, 클로나제팜, 알프라졸람, 로리제팜, 등); 트립탄 (두통에 대한 다른 화합물); 항경련제 (예를 들어, 프레가발린, 밸프로산,

가바펜틴 등); 항우울제 (예를 들어, 아미트리프ти린, 노르트리프ти린과 같은 삼환계의 항우울제 등.; 둘록세틴, 플루옥세틴, 벤라파신 등과 같은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수억제제); 항구토제 (예를 들어, 메토클로프라미드, 프로클로페라진, 온단세트론, 그라니세트론 등); 및 항고혈압제 (예를 들어, 프로프라논올과 같은 베타 차단제 및 베라파밀 같은 칼슘채널 차단제) 같은 진통제가 선택된다.

[0064] 또한, 본 발명은 상당한 양의 진정제 투여 없이 포유동물의 통증을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 조성물 중 임의의 하나 이상을 제공한다.

[0065] 또한, 본 발명은 상당한 양의 진정제 투여 없이 포유동물의 통증을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위해 본 명세서에 기재된 조성물 중 임의의 하나 이상을 제공한다.

[0066] 본 명세서에 기재된 임의의 방법에서, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 장치를 써서 비강 내로 투여될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 장치는 정량 장치이다. 일부 실시예에서, 정량 장치는 다중복용량, 단위용량 또는 이중용량 장치이다.

[0067] 일부 실시예에서, 장치는 비강내 투여에 적합하다. 비강 투여에 적합한 임의의 장치가 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 장치는 정량 장치이다. 정량 장치는 조성물의 특정 투여량을 제공할 수 있다. 정량 장치는 단위용량, 2회-복용량 또는 다회-복용량 장치일 수 있다. 정량 장치를 사용하여 투여될 수 있는 약제학적 유효량은 단위 투여 장치일 수 있다. 정량은, 일부 실시예에서, 비강내 약제학적 조성물을 제공할 수 있는 장치일 수 있다. 정량 기기의 예로는 펌프 장치, 기계 장치, 가압 장치, 및/또는 전자 장치를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 정량 장치의 예로는, 스프레이 펌프, 사전-압축 비강 스프레이 펌프, 계량 밸브 장치, 작동 스프레이 장치, 측면 작동 스프레이 장치, 주사기 코의 스프레이 장치 (예를 들어 주사기는 비강에 분사를 제공하는 스프레이), 점막 분무 장치, 전기 펌프 장치 (로 및 카운터(counter) 없이) 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 또한 정량 장치의 예로는 시판되고 있는 Aptar Pharma (Congers, NY)에서 제조된 장치를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 정량 장치의 예는 UDS (Aptar Pharma), BDS (Aptar Pharma), eDevices (Aptar Pharma), Equadel (Aptar Pharma), Latitude (Aptar Pharma), DF30 (Aptar Pharma) VP7 (Aptar Pharma), 클래식 코 장치 (Aptar Pharma), MAD 코 의약품 장치 (Wolf Tory Medical, Inc.), BD Accuspray SCF™ (Becton Dickinson) 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 또 다른 예는 Aptar Unitdose 비강 시스템을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0068] 진통제, 텍스메데토미딘의 비강내 제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그들의 유도체는 약학적 활성 성분의 예정량이 적절히 약학 유효량으로 환자에게 투여되기 위해서 정량 복용량이 투여될 수 있다. 예를 들어, 비강내 제제는 정량 펌프를 써서 알맞게 밀폐된 용기를 포함하는 펌프 스프레이 시스템에서 다수의 복용량을 함유하는 별크 액체로 포장될 수 있다. 일부 실시예에서, 스프레이 펌프에서 하나 이상의 발동 작용 등으로 피험체는 비강내 자기-투약에 의해서 치료된다. 본 명세서에서 비강 전달 예들의 장점은 하나의 별도의 발동작용에 의해 제공되는 경우와 같이, 1회용으로 공급된 것으로 1회 투여량씩 피험체에 적정할 수 있는 능력이다. 이 장점은 표준요법으로 투여되어 널리 적용되도록 만든 조제된 약물 전달의 다른 형태(예를 들어, 패치, 목캔디 (lozenges), 알약 및 좌약)에서는 대체적으로 나타나지 않는다. 비강 제제의 추가적인 장점은 건강관리 전문가인 주치의 없이 특히 자기-투약될 때, 그것의 사용의 용이성을 포함한다.

[0069] 일부 실시예에서, 정량 장치는 기본 단위, 배출 작동기, 장치로부터 방출되는 제형에 대한 구멍(orifice) 및 저장소를 포함하는 스프레이 전달 장치이다. 저장소는 예를 들어, 제조 장소에서 환자에게 제조하기 전에, 텍스메데토미딘, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 본 명세서를 통하여 설명된 것들과 같은 임의의 다른 첨가제로 충전할 수 있다. 상기 저장소는 활성화시에 배출되는 텍스메데토미딘의 측정된 양, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 그것의 유도체를 포함 할 수 있다. 저장소의 본체는 임의의 허용가능한 재료, 예를 들어, 플라스틱, 스테인리스 스틸과 같은 강철, 투명한 소재, 등의 생산이 매우 간단하도록 원통형의 중공부에 의하여 간단하게 형성된다. 배출을 활성화 시키기 위해서 구멍에 대해 이동할 수 있는 작동기 또는 장치는 제공될 수 있다. 구동 운동의 과정에서, 저장소는 열리고, 예를 들어 구멍을 뚫는 것(puncturing)에 의해, 구멍을 통해서 1회 투여량을 투여한다. 구동 운동의 부분 동안에, 다음의 시작 위치는 높은 압력이 구축된다. 동일한 방향으로 계속 구동 운동의 후속 부분에서, 중간 부분은 측면 중 한쪽에서 압력이 완화될 수 있고, 구멍이 통해있다. 이러한 방식으로, 중간 부분은 압력의 작용에 의해서 저장소로부터 구멍을 통과하고 밀쳐진다.

[0070] 일부 실시예에서, 액체 제형은 구멍을 나갈 때, 액체 방울이 구멍 형상에 의해 영향을 받아서 궤적을 뒤따르는 것, 뿐만 아니라 압력에 의해서 튀어나왔다. 일부 실시예에서, 방울 크기, 스프레이 형상 및 스프레이 패턴은 펌프의 설계 및/또는 제제의 특성에 의존한다. 일부 실시예에서, 작동기의 작동, 펌프 설계, 및 제형의 특성은

스프레이 균형 및 형상에 영향을 미칠 것이다. 또한 스프레이 패턴은 흡수될 수 있는 화합물이 표면적을 증가로 인하여 넓은 통로 위에 방울을 분산하도록 최적화될 수 있다. 장치는 또한 비강 점막의 특정 영역에서 환자 사용의 용이 및 투여 스프레이의 배치의 용이함을 촉진하기 위하여 설계 될 수 있다.

[0071] 펌프 연사식 스프레이에는, 작동, 예를 들면, 외부 설명서, 기계적 또는 전기적 개시 압력에 대한 외부 압력의 인가에 의한 것을 특징으로 한다. 이것은 가압 시스템, 예를 들어, 추진체 구동 에어로졸 또는 압축된 가스 스프레이, 작동이 일반적으로 압력의 방출이 조절되는 위치에서, 밸브의 개방을 조절하는 등, 대조적이다. 일부 실시예에서, 펌프 스프레이가 사용된다. 제형으로 펌프 스프레이의 사용은 본 명세서에서 방울 또는 작은 평균 직경 및 방울의 제어 가능한 크기 분포를 갖는 입자의 투여를 고려한다. 일부 실시예에서, 가압 추진체 가스(예를 들어, 이산화탄소, 질소, 클로로플루오로탄소, 하이드로플루오로알кан, 등)의 저장소를 포함하는 가압 시스템은 적합한 입자 또는 방울을 생성 할 수 있다. 너무 작은 직경을 갖는 액체 방울 또는 입자는 투여시 피험체의 폐로 들어갈 가능성이 있다. 일부 실시예에서, 전달 제형의 방울 크기는 예를 들어, 드롭퍼(dropper)를 써서, 콧구멍 안에서 비강에 정반대로 배치됨으로써 분무되는 표면적의 증가를 더 제공한다. 스프레이 입자의 크기 및 스프레이 패턴의 형상은 또한 활성 성분이 코 점막뿐만 아니라 신체 시스템(예를 들어, 폐)으로 흡수되는지 여부를 제공한다.

[0072] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 스프레이 펌프 장치는 사전-계량될 수 있거나, 대안적으로, 장치는 장치-계량될 수 있다. 사전-정량 장치는 환자에 의해서 사용되기 전 또는 제조하는 동안에 장치에 구비될 수 있는 몇 가지 단위 유형(예를 들면, 용액의 1 회 단위 용량, 단일의 또는 다수의 포진(blisters) 또는 다른 구멍)에서 투여량의 일부 또는 미리 측정된 투여량을 함유할 수 있다. 일반적인 장치 계량 단위는 환자에 의해 활성화될 때 장치 자체에 의해 측정된 스프레이로 제공되는 여러 투여량에 충분한 제제를 포함하는 저장소를 가진다. 장치는 각각의 투약 사이의 시간의 길이뿐만 아니라, 양쪽에 전달되는 약물의 양(즉, 발동작용 당 투약)으로 계량될 수 있다. 각 투약 사이의 시간을 제한하는 것은 환자에게 전달될 수 있는 투약 빈도를 제한함으로써 남용을 방지할 수 있다.

[0073] 본 명세서에 설명된 장치의 실시예에 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 일부 실시예에서, 텍스메데토미딘 함유 제제는 교대로 또는 부가적으로 다른 비강 투여 형태로 제공될 수 있다. 예를 들면, 비강 조성물은 드롭퍼 또는 유사한 장치에 의한 투여로 호환성 있는 액체로서 제공될 수 있다. 비강 제제는 또한 비강으로 투여될 수 있는 분말로서 제공될 수 있다. 제형은, 예를 들면, 제제의 단일 투여량을 분배하기 위하여 환자의 비강에 삽입되는 개방형 앰플을 허용하도록 스냅-오프(snap-off) 뚜껑과 함께 약학적으로 허용되는 단위 투여 앰플로 포장될 수 있다.

[0074] 또 다른 실시예에서, 화합물은 제어되는 방출 시스템으로 전달 될 수 있다(Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng., 1987, 14, 201; Buchwald et al., Surgery, 1980, 88, 507 Saudek et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 574 참조). 또 다른 실시예에서, 고분자 재료가 사용될 수 있다(Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger et al., J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 1983, 23, 61; see, also Levy et al., Science, 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol., 1989, 25, 351; Howard et al., J. Neurosurg., 1989, 71, 105 참조). Langer에 의해(Langer, Science, 1990, 249, 1527-1533)의한 검토에서 논의된 기타 제어 방출 시스템은 사용될 수 있고 비강내 투여를 위해 조정될 수 있다.

[0075] 일부 실시예에서, 수성 텍스메데토미딘의 비강내 조성물은 방울이나 미세한 미스트로서 투여될 수 있다. 투여는 미세한 미스트로 코 점막에 조성물의 평평한 도포를 촉진함으로써 투여의 재현성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시예에서, 펌프 장치는 별크 비강 용액 조성물로부터 미세한 미스트를 생성하는데 사용된다. 이러한 장치는 전체 복용량 및/또는 남용/오용에 대한 가능성을 줄이는 하나의 장치로부터 전달될 수 있는 투여의 수를 제한할 수 있기 때문에, 단위 용량 및 2회-복용량 장치는 텍스메데토미딘 비강 스프레이 조성물에 사용될 수 있다. 또한, 단위 용량 및/또는 2회-투여 장치는 마중물(pump priming)을 읽는 용액의 필요한 양을 줄임으로써 분사 체적을 제공하기 위해 더 적은 패키지화 체적을 요구할 수 있다. 일부 실시예에서, 다중-투여량 장치는 작은 포장 폐기물 및 그들의 제조의 낮은 비용 때문에 사용된다.

[0076] 또한, 본 발명은 텍스메데토미딘을 포함하는 약제학적 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정량 장치를 제공하며, 상기 정량 장치는 상당한 양의 진정제 투여 없이 포유동물에서 진통제, 약제학적 조성물의 정량 스프레이를 비강내 전달한다.

- [0077] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이이는 약 150  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90을 가지는 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 스프레이이는 약 125  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 스프레이이는 약 100  $\mu\text{m}$  미만의 Dv90 액적을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 스프레이이는 약 60  $\mu\text{m}$  부터 약 150  $\mu\text{m}$  까지, 약 60  $\mu\text{m}$  부터 약 125  $\mu\text{m}$  까지, 또는 약 60  $\mu\text{m}$  부터 약 100  $\mu\text{m}$  까지의 Dv90 액적을 포함한다.
- [0078] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성되는 정량 스프레이이는 텍스메데토미딘의 정량, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약 10  $\mu\text{g}$ 부터 약 100 까지, 약 10  $\mu\text{g}$  부터 약 90  $\mu\text{g}$ 까지, 약 10  $\mu\text{g}$ 부터 약 80  $\mu\text{g}$ 까지, 약 10  $\mu\text{g}$ 부터 약 70  $\mu\text{g}$  까지, 약 10  $\mu\text{g}$ 부터 약 60  $\mu\text{g}$ 까지, 약 10  $\mu\text{g}$ 부터 약 50  $\mu\text{g}$  까지, 약 10  $\mu\text{g}$  부터 약 40  $\mu\text{g}$  까지, 약 10  $\mu\text{g}$  부터 약 30  $\mu\text{g}$  까지, 약 10  $\mu\text{g}$  부터 약 20  $\mu\text{g}$ 까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 100  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 90  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 80  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 70  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 60  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 50  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 40  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 35  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 30  $\mu\text{g}$  까지, 약 25  $\mu\text{g}$  부터 약 45  $\mu\text{g}$  까지 포함한다. 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 10  $\mu\text{g}$ , 약 15  $\mu\text{g}$ , 약 20  $\mu\text{g}$ , 약 25  $\mu\text{g}$ , 약 30  $\mu\text{g}$ , 약 35  $\mu\text{g}$ , 약 40  $\mu\text{g}$ , 약 50  $\mu\text{g}$ , 약 55  $\mu\text{g}$ , 약 60  $\mu\text{g}$ , 약 70  $\mu\text{g}$ , 약 75  $\mu\text{g}$ , 약 80  $\mu\text{g}$ , 약 85  $\mu\text{g}$ , 약 90  $\mu\text{g}$ , 약 95  $\mu\text{g}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g}$ 의 정량을 포함하는 장치에 의해서 생산된다. 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 100  $\mu\text{g}$  미만, 약 90  $\mu\text{g}$  미만, 약 80  $\mu\text{g}$  미만, 약 70  $\mu\text{g}$  미만, 약 60  $\mu\text{g}$  미만, 약 50  $\mu\text{g}$  미만, 약 40  $\mu\text{g}$  미만, 약 30  $\mu\text{g}$  미만, 약 20  $\mu\text{g}$  미만, 또는 약 10  $\mu\text{g}$  미만의 정량을 포함하는 장치에 의해서 생산된다. 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 10  $\mu\text{g}$ , 약 25  $\mu\text{g}$ , 약 35  $\mu\text{g}$ , 약 50  $\mu\text{g}$ , 약 75  $\mu\text{g}$ , 또는 약 100  $\mu\text{g}$ 의 정량을 포함하는 장치에 의해서 생산된다.
- [0079] 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 150  $\mu\text{l}$  미만, 약 140  $\mu\text{l}$  미만, 약 130  $\mu\text{l}$  미만, 약 120  $\mu\text{l}$  미만, 약 110  $\mu\text{l}$  미만, 약 100  $\mu\text{l}$  미만, 약 75  $\mu\text{l}$  미만, 또는 약 50  $\mu\text{l}$  미만의 부피를 포함하는 장치에 의해서 생산된다. 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 150  $\mu\text{l}$ , 약 140  $\mu\text{l}$ , 약 130  $\mu\text{l}$ , 약 120  $\mu\text{l}$ , 약 110  $\mu\text{l}$ , 약 100  $\mu\text{l}$ , 약 75  $\mu\text{l}$ , 또는 약 50  $\mu\text{l}$ 의 부피를 포함하는 장치에 의해서 생산된다.
- [0080] 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 0.09 ng/ml 부터 약 0.11 ng/ml 까지, 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.12 ng/ml 까지, 또는 약 0.1 ng/ml로부터 포유동물에서  $C_{\text{plasma}}$ 를 생산하는 장치에 의해서 생산되며, 투여의 약 12 분부터 약 30 분까지, 약 12 분부터 약 20 분까지, 약 15 분부터 약 20 분까지, 또는 약 15 분 이내에 상당한 양의 진정제 투여 없이 진통효과를 가진다.
- [0081] 일부 실시예에서, 정량 스프레이이는 약 60 분 미만, 약 55 분 미만, 약 50 분 미만, 약 45 분 미만, 약 40 분 미만, 약 35 분 미만, 약 30 분 미만, 약 25 분 미만, 약 20 분 미만, 또는 약 15 분에 통증 완화의 시작을 만든다.
- [0082] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이이는 투여 후 약 2 시간의 시간의 기간 내에 성인에서 상당한 진정작용을 만들지 않고 시간의 기간 내에 진통 효과가 없다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 1.5 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 1.0 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 45 분의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 30 분부터 약 1.5 시간까지의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 40 분부터 약 75 분까지의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 45 분부터 약 70 분까지의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 50 분부터 약 65 분까지의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다. 일부 실시예에서, 성인에 상당한 진정작용은 투여 후 약 55 분부터 약 60 분까지의 시간의 기간 내에 생산되지 않았지만, 아직 시간의 기간 내에 진통 효과가 있다.
- [0083] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이이는 포유동물 내에서 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.25 ng/ml 까지, 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.2 ng/ml 까지, 약 0.1 ng/ml 부터 약 0.25 ng/ml 까지, 약 0.1 ng/ml 부터 약 0.2 ng/ml 까지, 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.15 ng/ml 까지, 약 0.1 ng/ml 부터 약 0.15 ng/ml 까지, 약 0.15 ng/ml 부터 약 0.2 ng/ml 까지, 또는 약 0.15 ng/ml 부터 약 0.25 ng/ml 까지의 혈장  $C_{\text{max}}$ 를 생성한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이이는 포유동물 내에서 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.25 ng/ml 까지의 혈

장  $C_{max}$ 를 생성한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물 내에서 약 0.08 ng/ml 부터 약 0.2 ng/ml 까지의 혈장  $C_{max}$ 를 생성한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물 내에서 약 0.15 ng/ml 의 혈장  $C_{max}$ 를 생성한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물 내에서 약 0.08 ng/ml, 약 0.1 ng/ml, 약 0.2 ng/ml, 또는 약 0.25 ng/ml의 혈장  $C_{max}$ 를 생성한다.

[0084] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물에서 약 60 분 미만, 약 50 분 미만, 약 40 분 미만, 약 35 분 미만, 또는 약 30 분 미만의  $T_{max}$ 를 생산한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물에서 약 20 분부터 약 60 분까지, 약 20 분부터 약 50 분까지, 약 20 분부터 약 40 분까지, 약 20 분부터 약 30 분까지, 약 30 분부터 약 60 분까지, 약 30 분부터 약 50 분까지, 약 30 분부터 약 40 분까지, 약 40 분부터 약 60 분까지, 약 40 분부터 약 50 분까지, 또는 약 50 분부터 약 60 분까지의  $T_{max}$ 를 생산한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물에서 약 1 시간 미만의  $T_{max}$ 를 생산한다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 포유동물에서 약 50 분 미만의  $T_{max}$ 를 생산한다.

[0085] 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여 한 후 즉시 시간 동안에 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 RSS(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 1, 레벨 2, 또는 레벨 3 이하인 진정작용의 레벨을 생성한다. 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여 한 후 즉시 시간 동안 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 RSS(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 3 이하인 진정작용의 레벨을 생성한다. 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여한 후 즉시 시간 동안에 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 RSS(Ramsay Sedation Scale)에서 레벨 2 이하인 진정작용의 레벨을 생성한다.

[0086] 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여한 후 즉시 시간 동안 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 스텐포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale) 레벨 1 또는 레벨 2 이하인 진정작용의 레벨을 생성한다. 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여 한 후 즉시 시간 동안 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 스텐포드 졸음 척도에서 레벨 2 이하인 진정작용의 레벨을 생성한다.

[0087] 일부 실시예에서, 포유동물에게 투여 한 후 즉시 시간 동안 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 경계/진정 척도(Alertness/Sedation Scale)의 수정된 관찰자의 평가로 6 레벨 이상인 진정작용의 레벨을 생성한다.

[0088] 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이 투여 후 포유동물의 혈압에 영향이 없거나 최소한의 영향을 미친다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 본 명세서에 기재된 화합물을 투여한 직후 시간 내의 혈압에 영향을 미치지 않는다. 일부 실시예에서, 장치에 의해 생성된 정량 스프레이는 본 명세서에 기재된 화합물을 투여한 직후 시간 내의 혈압에 오직 최소한의 영향을 미친다. 일부 실시예에서, 포유동물의 휴식 평균 동맥 혈압은 약 5 mmHg 이상, 약 10 mmHg 이상, 약 15 mmHg 이상, 약 20 mmHg 이상, 약 25 mmHg 이상, 또는 약 30 mmHg 이상 영향을 미치지 않는다.

[0089] 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 조성물 중 임의의 것은 하나 이상의 다른 치료제를 더 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 예를 들어, 아편유사제(opioid) 진통제 (예를 들어, 모르핀, 옥시코돈, 하이드로 몰폰 등), 합성 아편유사제 같은 진통제 (예를 들어, 메페리딘, 펜타닐, 펜타조신, 부토르판을 등) 또는 비-아편유사제 진통제 (예를 들어, 비스테로이드성 소염진통제, 케타민, 살리실산염, 스테로이드 등); 비타민; 혈관확장제; 벤조디아제핀 (예를 들어, 클로나제팜, 알프라졸람, 로리제팜, 등); 트립탄 (두통에 대한 다른 화합물); 항경련제 (예를 들어, 프레가발린, 밸프로산, 가바펜틴 등); 항우울제 (예를 들어, 아미트리피트린, 노르트리피탈린과 같은 삼환계의 항우울제 등; 둘록세틴, 플루옥세틴, 벤라파신 등과 같은 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수억제제); 항구토제 (예를 들어, 메토클로프라미드, 프로클로페라진, 온단세트론, 그라니세트론 등); 및 항고혈압제 (예를 들어, 프로프라논올과 같은 베타 차단제 및 베라파밀 같은 칼슘채널 차단제) 같은 진통제로부터 선택될 수 있다.

[0090] 다른 진통제의 예로는, 마취약, 비스테로이드 항염증제(NSAIDs), Cox-2 억제제, 스테로이드 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 다른 예로는, 아스피린, 코데인, 옥시코돈, 이부프로펜, 부탈비탈, 아세트아미노펜(APAP), 카페인, 아스피린, 하이드로코돈, 아세트아미노펜, 프로폭시펜 n-apap, 프로폭시펜 염산, 부타르판올타르타르산염, 펜타조신-apap, 펜타조신-날록손, 트라마돌, 트라마돌 서방형, 펜타닐, 모르핀, 메페리딘 염산, 허드로몰폰 염산, 메타돈, 레보파놀 타르타르산염, 옥시몰폰, 부프레노르핀, 셀레콕시브, 로페콕시브, 날트렉손, 나프록센, 프루비프로펜, 디클로페낙, 설린닥, 옥사프로진, 피록시캄, 인도메타신, 에토돌락, 메클로페나메이트, 멜록시캄, 페노프로펜, 케토프로펜, 나부메톤, 톨메틴, 케토롤락트로메타민, 살살레이트, 디플루니실, 콜린 및 마그네슘 살리실산염, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 명세서에

설명된 상기 화합물 또는 이의 염, 및 이와 같은 것으로 이루어진 조성물은, 다른 약제와 함께 조합(동시에 또는 순차적으로) 또는 단독으로 투여할 수 있다. 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 하나 이상의 다른 진통제와 함께 투여할 수 있다.

[0091] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 하나의 운반체를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 인산 나트륨 및/또는 시트르산 나트륨을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 시트르산 나트륨, 시트르산, 및 염화나트륨을 더 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 시트르산 나트륨 약 0.2% 내지 0.3% (w/w) 및 시트르산 약 0.005% 내지 0.015% (w/w)를 더 포함한다.

[0092] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 염, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 염화나트륨, 염화칼륨, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 시트르산을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 시트르산 나트륨, 시트르산, 및 염, 염화나트륨을 포함하지만 이에 제한되지 않다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 시트르산 나트륨의 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.1% 부터 약 0.4% 까지, 약 0.2% 부터 약 0.5% 까지, 약 0.2% 부터 약 0.4% 까지, 약 0.2% 부터 약 0.3% (w/w) 까지를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 시트르산의 약 0.005% 부터 약 0.015% 까지, 약 0.005% 부터 약 0.05% 까지, 약 0.005% 부터 약 0.004% 까지, 약 0.005% 부터 약 0.03% 까지, 약 0.005% 부터 약 0.02% 까지, 또는 약 0.005% 부터 약 0.0175% (w/w)까지를 포함한다.

[0093] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 하나의 칼레이터(chelator) 또는 필요한 곳의 화학적인 안정성을 향상시키기 위해 사용될 수 있는 안정제를 더 포함한다. 적합한 안정제는 칼레이터제 또는 착화제(complexing agents), 예를 들어, 칼슘 착화제 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), EDTA의 염, 시트르산, 키토산, 소르비톨, 및 타르타르산을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, EDTA의 적당량 또는 이의 염, 예를 들어, 디소듐염은 복합 초과 칼슘 이온으로 조성물에 포함될 수 있고 저장 동안에 젤 형성을 방지한다. EDTA 또는 이의 염은 약 0.01% 내지 0.5%의 양으로 적절하게 포함될 수 있다. EDTA 외 방부제, EDTA 또는 이의 염, 보다 특히 디소듐 EDTA를 포함하는 실시예에서 약 0.025 내지 약 0.1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. EDTA 또는 그의 염 이외의 방부제를 포함하는 일부 실시예에서, 보다 상세하게 디소듐 EDTA는 약 0.025% 내지 약 0.1% 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 어떠한 이론에 얹매이지 않고, 칼레이터제는 텍스메데토미딘 또는 상기 조성물의 다른 성분들의 다가 양이온의 분해를 막을 수 있다.

[0094] 일부 실시예에서, 본 명세서에 설명된 상기 비강 조성물은 pH 변화에 크게 영향을 받지 않는 산/염기로 이루어진 버퍼 시스템(buffering system)을 선택적으로 포함할 수 있다. 상기 조성물의 pH는 비강 스프레이의 자극을 제한하도록 제어될 수 있다. 일부 실시예에서, 약 6.0 내지 약 6.5의 pH 용액은 용액에 약물을 유지하는 동안에 코 분비물의 pH와 적합하도록 사용될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비점막과 적합한 pH를 제공하는 버퍼(buffer)는 시트르산, 인산 등을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물의 pH는 7 이하, 6.9 이하, 6.8 이하, 6.7 이하, 6.6 이하, 6.5 이하, 6.4 이하, 6.2 이하, 또는 6.1 이하이다. 일부 실시예에서, 상기 조성물의 pH는 약 6 부터 약 6.1까지, 약 6 부터 약 6.2까지, 약 6 부터 약 6.3 까지, 약 6 부터 약 6.4 까지, 약 6 부터 약 6.5 까지, 약 6 부터 약 6.6 까지, 약 6 부터 약 6.7 까지, 약 6 부터 약 6.8 까지, 약 6 부터 약 6.9 까지, 또는 약 6 부터 약 7.0 까지이다. 일부 실시예에서, 상기 조성물의 pH는 조성물이 비강을 자극하지 않는 것이다.

[0095] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 하나 이상의 항균 방부제를 더 포함한다. 방부제의 예로는 폐닐머큐릭 염(예를 들어, 폐닐머큐릭 아세테이트, 봉산염 및 질산염)과 같은 수은 함유 물질과 티메로살; 안정화된 이산화염소; 벤잘코늄클로라이드, 세틸트라이메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄클로라이드와 같은 제 4 암모늄 화합물; 이미다졸리디닐우레아; 메틸파라벤 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤, 및 그의 염과 같은 파라벤; 폐녹시에탄올; 클로로페녹시에탄올; 폐녹시프로판올; 클로로부탄올; 클로로크레졸; 폐닐에틸알코올; 디소듐이디티에이(disodium EDTA); 및 소르브산 및 그의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 방부제는 조성물 내에서 다른 첨가제의 존재로 침전하기도 한다. 예를 들어 벤잘코늄클로라이드는 침전할 수 있다. 따라서, 방부제가 존재하는 일부 실시예에서 방부제는 침전되지 않는 한, 상기 조성물의 용액에 남아있는 것 중 하나이다. 적절한 방부제로는 폐닐에틸 알코올이 있다. 예를 들어, 하나 이상의 항균성 방부제는 최종 운송 시스템에서 미생물, 균류의 성장을 억제하기 위해 하나 이상의 항균성 방부제가 포함될 수 있다.

[0096] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 하나 이상의 항산화제를 더 포함한다. 예를 들어, 적절한 항산화제는 산화의 장기적인 효과에 대한 제제를 안정화하기 위하여 비내 조성물에 선택적으로 포함될 수 있다. 항산화제의 예로는 비타민 E(및 그의 유도체), 비타민 C(및 그의 유도체), BHT, BHA, 프로필 몰식자산염(gallate), 시트르

산, 에리소르빈산, 모노싸이오클리세롤, 메타중아황산나트륨(소듐 및 포타슘), 프로피온산, 아황산 나트륨, 및 티몰을 포함하나 그에 제한되지 않는다.

[0097] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 적절한 용량의 촉진 및/또는 과다투여의 방지를 돋기 위한 하나 이상의 용량 확인 첨가제를 더 포함한다. 비강으로 투여되는 약물의 경우, 피험체가 상기 약물이 적절하게 투여되었는지 아는 것은 어려울 수 있다. 용량 확인 첨가제를 포함하는 것은 투여 및 용량이 비강으로 투여된 것을 확인하는 데 있어서 피험체에게 긍정적인 피드백을 제공할 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 용량 확인 첨가제는 피험체가 상기 용량이 코로 투여되어 흡수되고 침전되는 것을 확인할 수 있는 냄새를 가진다. 용량이 적절하게 투여되었는지 확인하기 위하여 다른 피드백 메커니즘이 사용될 수도 있다. 냄새는 하나의 비 제한적인 예시일 뿐이다. 일부 실시예에서, 상기 용량 확인 첨가제는 페닐에틸 알코올이다. 이론에 얹매이지 않고, 용량 확인 첨가제는 용량이 전달되었는지와 그럼으로써 규정된 투여 계획의 준수를 강화하고 과다 투여의 가능성의 감소를 확인 할 수 있는 감각적인 피드백을 제공한다. 페닐에틸 알코올은 독특한 냄새를 가지고 있어 상기 설명된 조성물에서 항균성 및 용량 확인 첨가제 둘 다로서 제공할 수 있다.

[0098] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 하나 이상의 습윤제를 더 포함한다. 습윤제의 예는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 하나의 당/당 알코올, 또는 그들의 임의의 조합을 포함하나 이것에 한정된 것은 아니다. 습윤제는 보습 효과를 제공하고 비내 자극을 감소시킨다.

[0099] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 하나 이상의 삼투압 조절제를 더 포함한다. 또한 상기 비강 조성물의 삼투압은 비강 내로 약물의 흡수와 관련될 수 있다. 적절한 삼투압 조절제는 염화나트륨, 텍스트로오스(dextrose), 당류, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 여기에 한정된 것은 아니다. 삼투압 조절제는 또한 비침막과 투여 용액의 삼투압을 정렬함으로써 비침막의 자극을 줄이는 용액을 생산하기 위하여 상기 조성물에 포함될 수도 있다.

[0100] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 점도 증강제를 포함하지 않는다. 점도 증강제는 비침막에 주입하거나 분무하는 용액의 저항시간을 증가시키기 위하여 메토셀 E4M(Methocel E4M)이 선택적으로 추가되나, 이에 한정된 것은 아니다. 그러나, 텍스메데토미딘의 경우, 점도 증강제의 사용은 텍스메데토미딘 혈장 레벨을 감소시키는 결과를 가져올 수 있고, 텍스메데토미딘 조성물이 급격히 흡수되어야 할 때와 같은 특정 조건 하에서는 생략될 수 있다. 그러므로, 놀랍게도 비강 조성물의 점도가 활동적인 성분 흡수에 영향을 미칠 수 있다는 것이 발견되었다. 따라서, 일부 실시예에서, 점도의 증가는 텍스메데토미딘의 흡수를 감소시킬 수 있다. 놀랍게도, 일부 실시예에서, 상기 조성물은 액체 용매나 조성물의 점도를 증가시키는 중합체를 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 중합체는 수용성 중합체이다. 수용성 중합체의 예로 셀룰로오스 에테르(예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스), 다른 셀룰로오스계 폴리머(예를 들어, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로스 등), 포비돈, 폴리비닐알코올, 고무질(예를 들어, 산탄검), 폴리에틸 글리콜(PEG), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 히알루론산(및 유도체와 그의 염), 카라기난, 텍스트란, 및 폴록사민을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 실시예에서, 상기 셀룰로스 에테르는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)이다. 따라서, 일부 실시예에서, 상기 조성물에 HPMC가 포함되지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 비강 조성물의 점도는 물의 점도보다 크지 않다.

[0101] 일부 실시예에서, 상기 비강 조성물의 점도는 물 점도의 110 % 이상, 120 % 이상, 130 % 이상, 140 % 이상, 150 % 이상, 160 % 이상, 170 % 이상, 180 % 이상, 190 % 이상, 또는 200 % 이상이다. 일부 실시예에서, 상기 비강 제제의 점도는 약 1 mPa\*s, 2 mPa\*s, 3 mPa\*s, 4 mPa\*s, 또는 5 mPa\*s이다. 일부 실시예에서, 상기 비강 제제의 점도는 약 1 mPa\*s, 2 mPa\*s, 3 mPa\*s, 4 mPa\*s, 또는 5 mPa\*s 미만이다. 일부 실시예에서, 상기 비강 제제의 점도는 약 1 mPa\*s에서 약 2 mPa\*s 까지, 약 1 mPa\*s에서 약 3 mPa\*s 까지, 약 1 mPa\*s에서 약 4 mPa\*s 까지, 약 1 mPa\*s에서 약 5 mPa\*s 까지, 약 1.5 mPa\*s에서 약 2.5 mPa\*s 까지, 약 2 mPa\*s에서 약 3 mPa\*s 까지, 약 2 mPa\*s에서 약 4 mPa\*s 까지, 또는 약 2 mPa\*s에서 약 5 mPa\*s 까지이다.

[0102] 조성물의 점도는 다양한 방법으로 측정될 수 있다. 또한 점도는 다양한 기술을 이용하여 직접적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 조성물의 점도는 다음 방정식을 따라서 계산될 수 있다. 상기 방정식은 용액 점도 및 중합체(polymer) 농도 사이의 도시된 대략적인 관계를 표현한 것으로,  $n^{1/8} = (C * a) + 1$ 으로 표현되는데, 여기에서  $n$ 는 1000분의 1단위의 용액 점도이고,  $C$ 는 용액에서의 중합체 농도(퍼센트로 표시)이며,  $a$ 는 분자량을 나타내는 고유의 상수이다. 예를 들어,  $a$ 값은 치환에 의해서 계산될 수 있고, 목표로 하는 농축물의 대략적인 점도를 계산하는데 사용될 수 있다.

[0103] 또한, 상기 합성물 및 이를 포함하는 조성물이 약학적으로 허용가능한 희석제, 충진제, 붕괴 결합제, 윤활제, 계면 활성제, 소수성 용매, 수용성 용매, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 방부제 및 기타 같은 종

류의 것들을 함유하는 제제에 포함될 수 있다는 것은 본 기술 분야에서 알려져 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물 및 이를 포함하는 조성물은 약학적으로 허용가능한 희석제, 충진제, 봉괴 결합제, 윤활제, 계면 활성제, 소수성 용매, 수용성 용매, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 가용화제, 방부제 및 기타 같은 종류의 것들을 함유하지 않는 제제에 포함될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 화합물 및 이를 포함하는 조성물은 계면 활성제를 포함하지 않는 제제에 포함될 수 있다. 또한 상기 약학 조성물은 적절한 고체 또는 젤 상의 담체 또는 침전제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 다른 첨가제 이외에, 이러한 담체 또는 첨가제의 예로는 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 각종 당류, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 폴리에틸렌 글리콜 같은 중합체가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일부 실시예에서, 본 명세서에서 설명된 상기 화합물에 국소 진통제(예를 들어, 리도카인 등), 배리어 장치(barrier devices)(예를 들어, 젤클레어(gelClair)), 또는 린스(예를 들어, 카포솔(Caphosol))가 포함될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0104] 일부 실시예에서, 인간에게 투입될 때, 상기 화합물은 멸균되어 있다. 물은 상기 조성물이 비강 내로 투여될 때의 담체로 적합하다. 식염수와 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액 또한 액체 담체로 사용될 수 있다. 또한 적절한 약학적인 담체는 전분, 글루코스, 락토오스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올, 및 기타 유사한 것과 같은 첨가제를 포함할 수 있으나, 이에 한정된 것은 아니다. 만약 필요하다면, 또한 상기의 조성물은 습윤 또는 유화제, 또는 pH 완충제의 소량을 포함할 수 있다.

[0105] 본 명세서에서 설명된 상기 조성물은 용액, 혼탁액, 분말, 서방성제제(sustained-release formulation), 에어로졸, 스프레이, 또는 여기에서 설명된 적합한 사용을 위한 기타 다른 형태를 취할 수 있다. 적절한 약학적인 담체의 예는 A.R. 제나로(A.R. gennaro) (편집자) 맥 출판사(Mack Publishing Co.)의 레밍顿의 의학 과학(Remington's Pharmaceutical Sciences)에 기재되어 있다.

[0106] 일부 실시예에서, 상기 화합물은 통상적인 절차에 따라 인간에게 투여하기에 적합한 약학 조성물로 제제화된다. 일부 실시예에서, 화합물은 예를 들어 본 명세서에 기재된 다른 성분들을 가진 멸균의 수성 완충액으로 된 등장성 용액이다. 필요한 경우, 상기 조성물은 또한 가용 화제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 조성물의 자극과 같은 투여 부위에서의 통증을 완화할 수 있도록 선택적으로 리도카인과 같은 국소마취제를 포함할 수 있다.

[0107] 일부 실시예에서, 본 발명은 또한 본 명세서에서 설명된 하나 이상의 화합물을 포함하는 하나 이상의 컨테이너를 가지는 약학적인 팩(pack) 또는 키트(kit)를 제공한다. 이러한 컨테이너(s)와 관련된 것은 필요에 따라 본 명세서에 설명된 상태, 질병, 또는 질환을 치료하기 위한 인간의 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매를 위해 판매 기관의 승인을 반영해야 하는 의약품 또는 생물학적인 제품의 제조, 생산 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 공지의 일 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 키트는 여기에서 설명된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 키트는 본 명세서에서 설명된 화합물을 비강으로 스프레이 또는 분말로 투여하는 정량장치와 같은 비강 투여 장치에서 단일 투여와 같은 하나의 단위 형태로 상기 화합물을 포함한다.

[0108] 일부 실시예에서, 여기에서 설명되는 상기 화합물은 분리되거나 또는 하나의 단위 용량 형태로 함께 섞여서 제공될 수 있는데, 예를 들어, 상기 성분들은 비강 제제를 생성하기 위하여 결합될 수 있다. 제제를 형성하는 예시들은 여기에서 설명되고, 다른 적절한 비강 제제를 생산하기 위해 수정될 수도 있다.

[0109] 상기 약학 조성물은 단위 용량 형태로 될 수 있다. 이와 같은 형태에서, 상기 조성물은 상기 활동적인 성분들의 적당량을 포함하는 단위 용량으로 나뉠 수 있다. 상기 단위 용량 형태는 포장된 제제의 형태일 수 있고, 상기 포장은 상기 제제의 분리된 양을 포함할 수 있다. 상기 용량 형태는 여기에서 설명된 형태의 임의 형태도 포함할 수 있으나, 여기에 한정된 것은 아니다.

[0110] 일부 실시예에서, 본원 발명의 조성물은 액체 형태인데, 여기에서 상기 활성제들은 용액, 혼탁액으로 에멀젼(emulsion), 또는 용액/혼탁액으로서 존재한다. 일 구체예에서, 상기 액체 조성물은 젤의 형태이다. 다른 실시예에서, 상기 액체 조성물은 수용액이다. 다른 실시예에서, 상기 조성물은 연고 형태이다. 상기 액체 조성물은 또한 분무(spray) 형태일 수도 있다.

[0111] 상기 액체 용매는 텍스메데토미딘이 혼탁 또는 용해된 액체를 나타낸다. 상기 액체 용매의 예로, 물, 식염수, 수용액, DMSO, 및 이와 유사한 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0112] 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은, 텍스메데토미딘 이외에, 2N 수산화 나트륨이 처음 6.31의 pH에서 약 6.78의 최종 pH로 조정될 때, 약 0.245 % 무수 시트르산 나트륨, 약 0.01 % 무수 시트르산, 약 0.7 % 염화나트

롭, 약 99.045 % 정제수 등(모두 중량% 기준)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은 텍스메데토미딘 이외에, 2N 수산화 나트륨 초기 pH가 6.36에서 최종 pH 6.83으로 조정될 때, 약 0.245 % 무수 시트르산 나트륨, 약 0.01 % 무수 시트르산, 약 0.1 % 메토셀 E4M(Methocel E4M), 약 0.7 % 염화나트륨, 약 98.945 % 정제수(모두 중량% 기준) 등의 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은, 텍스메데토미딘 이외에, 2N 수산화 나트륨 처음 pH가 6.37에서 최종 pH가 6.53으로 조정되었을 때, 약 0.193 % 나트륨 인산(수화물), 약 0.162 % 인산 나트륨 이염(수화물), 약 0.7 % 염화 나트륨, 약 98.946 % 정제수 등(모두 중량% 기준)의 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은, 텍스메데토미딘 이외에, 2N 수산화나트륨초기 pH가 6.15에서 최종 pH 6.51로 조정될 때, 약 0.193 % 나트륨 인산 (일 수화물), 약 0.162 % 2 인산 나트륨 (수화물), 약 0.25 % 페일에틸 알코올, 약 0.68 % 염화 나트륨, 약 98.616 %정제수 등(모두 중량% 기준)의 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 약학 조성물은, 텍스메데토미딘 이외에, 2N 수산화나트륨 초기 pH가 5.68에서 최종 pH가 약 6.04로 조정될 때, 약 0.226 % 무수 시트르산 나트륨, 약 0.024 % 무수 시트르산, 약 0.25 % 페일에틸 알코올, 약 0.76 % 염화 나트륨, 약 98.64 % 정제수 등(모두 중량% 기준)의 조성물을 포함한다. 상기 조성물은 여기에서 설명된 텍스메데토미딘의 안정한 형태를 포함한다. 예를 들어, 텍스메데토미딘의 염산염 비강 스프레이 제제를 위해서 상기 안정성을 25°C, 60% 상대 습도의 저장 상태에서 최소 1 개월, 최소 3 개월, 최소 6 개월, 최소 9 개월, 또는 최소 1 년이고, 저장 상태는 40°C, 75%의 상대 습도 저장상태에서, 적어도 1 개월, 적어도 3 개월, 적어도 6 개월, 적어도 6 개월이다. 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 어떤 방법 또는 본 명세서에 기재된 장치에서 사용되는 경우, 텍스메데토미딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 중의 하나일 뿐 아니라 이의 모든 대사 산물도 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 본 명세서에 기재된 발명을 보다 효율적으로 이해하기 위해 실시예가 아래에 제공된다. 이러한 예는 예시만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방법으로도 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

#### [0113] 실시예

##### [0114] **실시예 1: 비내형 제제의 준비**

컨테이너로 정제된 물, USP를 투입한다. 물에, 무수시트르산, 제2인산나트륨, 염화나트륨, 페닐에틸 알콜, 및 디소듐염 EDTA을 넣고 녹을 때까지 저어준다. 필요하다면, 용액의 PH가 6.0-6.5의 범위로 변할 때까지 계속 저어준다. 텍스메데토미딘 염화수소(HCl)를 넣고 녹을 때까지 저어준다. 최종 목표한 농도가 될 때까지 이를 조절하기 위하여 상기 텍스메데토미딘 염화수소에 물을 넣어준다.

##### [0116] **실시예 2: 텍스메데토미딘의 비내형 제제**

상당한 양의 진정제 투여 없이 무통각 효과를 부여하는 약동학 프로파일을 제공하기 위하여 텍스메데토미딘 염화수소(DEX)의 비강내 전달은 수용액 스프레이로 측정된다. 비강내 운송 루트(route)는 종종 경구 치료(예를 들면, 구강, 설하 및 삼키는 등), 직장 치료(예를 들면, 품, 좌약 등), 주사 치료를 할 수 없을 정도로 능력이나 의사가 없는 통증 환자에 의해 요구된다. 게다가 초기의 비강 스프레이는 비강으로 투여된 DEX의 측정으로부터 개발되었는데, 상기 제제는 건조분말, 혼탄액, 및/또는 수증기 등을 포함한 형태로 변형될 수 있으며 상기의 물질은 여기에 포함된 설명으로 명백해질 것이다.

점비액으로 투여되는 DEX 수용액 비강 조성물의 초기 검사는 개(canine)를 모델로 하여 측정되었다. 버퍼 종류와 점도의 영향은 하기와 같은 베이스 조성물을 통해 측정되었다.

성분	첫째 플라시보 기본 조성물 (% w/w)		
	제제 1	제제 2	제제 3
시트르산나트륨, 무수	0.245	0.245	--
시트르산, 무수	0.010	0.010	--
메토셀 E4M	--	0.100	--
제일인산나트륨, 일수화물	--	--	0.193
제2인산나트륨, 칠수화물	--	--	0.162
염화나트륨	0.700	0.700	0.700
정제수	99.045	98.945	98.946
계	100.000	100.000	100.000
초기 PH	6.31	6.36	6.37
최종 PH <sup>1</sup>	6.78	6.83	6.53
<sup>1</sup> 2N 수산화나트륨으로 조정됨			

[0119]

[0120] DEX을 50 µg 전달할 부피 100 µL의 제제 솔루션(Formulation solution)을 준비하기 위해서 DEX를 플라시보 기본 조성물(Placebo Base Composition)에 녹였다. 상기 DEX 조성물을 다음과 같이 나타내었다.

성분	DEX 점비액 조성물(% w/v)		
	제제 1-Dex	제제2-DEX	제제 3-DEX
덱스메데토미딘 염화수소	0.059	0.059	0.059
제제 1	99.941	--	--
제제 2	--	99.941	--
제제 3	--	--	99.941
계	100.000	100.000	100.000

[0121]

[0122] DEX 점비액 조성물의 농도는 실온에서 통용될 수 있는 무게와 부피가 감안하여 대략 1 g/mL이다. 상기 세 개의 DEX 점비액 조성물은 개과류에 투여되었다. 놀랍게도, 제제 1-Dex 및 제제 3-Dex과 같은 조성물은 점도 증강제인 셀룰로오스 에테르 없이도 상당한 혈장 레벨을 제공한다. 또한 놀랍게도, 제제 2-Dex는 투여 후 15 분 이내에 높은 용액 점도를 가지는 0.1 % 메토셀(Methocel) E4M을 포함하고, DEX의 혈장 레벨 가까이로 귀결된다. 이와 같이 증가된 용액 점도가 비강 내로 전달된 DEX의 효과를 감소시키는 것을 나타내는 결과는 예상치 못한 결과이다.

[0123]

또한 추가된 제제 첨가제의 영향은 다중 사용(multiple-use) 수용액 펌프로 미세한 안개로 전달된 수용액 DEX 용액으로부터 측정되었다. 하기와 같은 플라시보 베이스 조성물을 제조하였다.

성분	둘째 플라시보 베이스 조성물 (중량%)		
	제제 4	제제 5	제제 6
시트로산나트륨, 무수	--	--	0.226
시트로산, 무수	--	--	0.024
제일인산나트륨, 일수화물	0.193	0.193	--
제2인산나트륨, 칠수화물	0.162	0.162	--
페닐에틸 알코올	--	0.250	0.250
이나트륨염 에데산 이수화물	--	0.100	0.100
염화나트륨	0.750	0.680	0.760
정제수	98.896	98.616	98.640
계	100.000	100.000	100.000
초기 PH	6.37	6.15	5.68
최종 PH <sup>1</sup>	6.53	6.51	6.04
<sup>1</sup> 2N 수산화나트륨으로 조정됨			

[0124]

[0125] DEX 50  $\mu\text{g}$ 을 전달할 수 있는 100  $\mu\text{L}$ 부피의 용액을 준비하기 위해서, 두번째 플라시보 베이스 조성물에 DEX를 녹였다. DEX 조성물은 하기와 같다.

성분	DEX 비강 스프레이 조성물 (중량%)		
	제제 4-Dex	제제 5-Dex	제제 6-Dex
덱스메데토미딘 HCl	0.059	0.059	0.059
제제 4	99.941	--	--
제제 5	--	99.941	--
제제 6	--	--	99.941
계	100.000	100.000	100.000
측정된 삼투압(mOsm/kg)	288	368	306

[0126]

[0127] DEX 비강 스프레이 조성물의 농도는 대략 실온에서 통용될 수 있는 무게와 부피가 감안하여 1 g/mL이다. 상기 세 개의 DEX 비강 스프레이 조성물은 수동(manually) 작동 비강 펌프를 사용하여 개에게 투여되었다. 상기 개 실험 결과는 5분 내에 측정할 수 있는 혈장 레벨(level)과 제제 4-Dex > 제제 5-Dex > 제제 6-Dex에 따른 혈장 레벨의 감소를 나타낸다. 추가의 플라시보 베이스 조성물을 하기 기록한대로 제조하였다.

성분	셋째 플라시보 베이스 조성물 (중량%)
	제제 7
시트르산나트륨, 무수	0.230
시트르산, 무수	0.020
페닐에틸 알코올	0.250
이나트륨염 에데산 이수화물	0.100
제2인산나트륨	0.760
정제수	98.640
계	100.000
초기 pH	5.79
최종 pH	6.27

<sup>12N</sup> 수산화나트륨으로 조정됨.

[0128]

[0129] DEX 25  $\mu\text{g}$ 을 전달할 수 있는 부피 100  $\mu\text{L}$ 의 용액을 준비하기 위해 세번째 플라시보 베이스 조성물에 DEX를 녹였다. DEX 조성물은 하기와 같다.

성분	DEX 비강 스프레이 조성물 (중량%)
	제제 7-Dex
덱스메데토미딘 염화수소	0.0295
제제 7	99.9705
계	100.0000
최종 pH	6.20

[0130]

[0131] DEX 비강 스프레이 조성물의 농도는 대략 실온에서 통용될 수 있는 무게와 부피가 감안하여 1 g/mL이다. DEX 비강 조성물은 점비액이나 비강 스프레이 장치에서 미세 안개 형태로 전달될 수 있는 수용액 형태로 개발되었다. DEX 비강 조성물은 의도한 DEX 용량 25  $\mu\text{L}$  내지 200  $\mu\text{L}$  을 전달하기에 적합한 농도에서 정제수에 녹을 수 있는 최소한의 DEX를 포함한다. 25  $\mu\text{L}$ 보다 적은 부피의 용량에서는 전달과정에서 다양한 변수가 생길 수 있는 반면, 200  $\mu\text{L}$  보다 큰 부피의 용량에서는 초과되어 비강에서 흘러 넘칠 수 있다. 선택적으로 수용액 비강 조성물은 DEX의 비강 전달을 용이하게 하기 위하여 추가 물질을 더 포함할 수 있다.

[0132]

### 실시예 3: 액적 크기 결정

[0133]

의약품(DEX-IN.02 50  $\mu\text{g}$  API/100  $\mu\text{L}$ 의 비강내 스프레이 및 DEX-IN.03 25  $\mu\text{g}$  API/50  $\mu\text{L}$ 의 비강내 스프레이) 및 플라시보(DEX-IN.02P 100  $\mu\text{L}$ 의 비강내 스프레이)의 생체 스프레이 펌프 성능은 멜버른 스프레이텍(Malvern Spraytec)이 사용하는 레이저 회절에 의해 측정되는 액적 크기 분포에 기초한다. 상기 멜버른 스프레이텍은 레이저 회절 원칙에 기초하여 작동하고 비강 스프레이에서 액적 크기 분포를 특징화하기 위하여 일반적으로 사용되는 기술이다. 상기 액적 크기 분포는 다음의 측정 값에 의해 특징화되어 있다: (Dv10, Dv50, Dv90), 비강 스프레이에 대한 FDA CMC 지침(2002년) 및 산업에 대한 FDA 드래프트(Draft)의 지침의 10  $\mu\text{m}$  보다 낮은 스펜(Span) 및 백분율(%): 비강 에어로졸 및 비강 스프레이 국부작용(Nasal Sprays for Local Action)을 위한 생물학적 이용가능성 및 생물학적 등가성 연구(2003년 4월)

## [0134] 실시예 4: 개의 비강내 또는 설하에 투여 시 텍스메데토미딘 제제의 약동학 실험

[0135] 본 실험의 목적은 다수의 실험적인 텍스메데토미딘 제제의 약동학과 텍스메데토미딘의 상업적인 제제물의 약동학을 비교하기 위한 것이다. 각각의 복용 행사(dosing event)를 위해, 개에게 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 염화수소 29.5  $\mu\text{g}$ 에 해당함)의 25  $\mu\text{g}$ 을 제제 100  $\mu\text{L}$ 에 투여한 제제 7-Dex를 제외하고, 5마리의 수컷 강아지의 비강내 또는 설하에 텍스메데토미딘 자유베이스 50  $\mu\text{g}$ (텍스메데토미딘 염화수소 59  $\mu\text{g}$ 에 해당함)을 제제 100  $\mu\text{L}$ 에 투여하였고, 용액 500  $\mu\text{L}$ 에 해당하는 텍스메데토미딘 50  $\mu\text{g}$ 을 포함하는 PRECEDEX® 제제도 투여하였다. 복용은 하기 표와 같이 세 세그먼트로 나누어 각각의 복용 행사(dose event)간 최소 2일의 간격을 두고 총 10회의 복용 행사로 진행되었다:

세그먼트	복용 행사	제제	복용 루트
1	1	제제 1-Dex*	비강 내
	2	제제 3-Dex*	비강 내
	3	제제 2-Dex*	비강 내
	4	PRECEDEX®*	비강 내
2	5	제제 4-Dex*	비강 내
	6	제제 5-Dex*	비강 내
	7	제제 6-Dex*	비강 내
3	8**	제제 6-Dex*	비강 내
	9	제제 7-Dex***	비강 내
	10	DEX-SL.01*	설하

[0136] [0137] \*

[0138] \*\*

[0139] \*\*\*

[0140] 텍스메데토미딘의 약동학 파라미터의 의미를 하기와 같이 요약한다.

제제 (복용 행사)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>last</sub> (hr*ng/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (hr*ng/ml)
제제 1-DEX (1)	0.7	0.93	8.88	7.72	7.18
제제 2-DEX (2)	0.7	NC1	16.9	12.3	NC1
제제 3-DEX (3)	0.42	0.43	1.30	1.10	1.16
PRECEDEX® (4)	0.38	0.52	12.2	6.68	6.69
제제 4-DEX (5)	0.4	0.47	1.35	1.12	0.984
제제 5-DEX (6)	0.80	0.50	2.46	2.44	2.62
제제 6-DEX (7)	0.42	0.56	9.05	6.57	2.18
제제 6-DEX (8)*	0.27	0.79	5.92	3.61	6.06
제제 7-DEX (9)	0.32	0.63	1.33	1.18	1.09
DEX-SL.01 (10)	0.60	1.72	2.15	2.27	4.75

[0141]

[0142] NC1 = 제거단계에서의 불충분한 데이터로 인해 윈놀린(WinNonlin)으로 값(Value)을 측정하지 못하였다.

[0143] \* 새로운 스프레이에서 사용하는 제제 6-DEX의 재복용(redoies).

[0144] 비강내 투여용(복용행사 1 내지 9),  $T_{max}$ 와 텍스메데토미딘의 제거 반감기는 PRECEDEX® 제제와 상기 실험의 용량 1-3 및 5-9 사이에서 유사했고, PRECEDEX® 제제에서의 텍스메데토미딘 평균  $T_{max}$ 는 0.38 시간이었으며, 실험적으로 비강내(용량 1-3 및 5-9)로 투여된 제제에서의 텍스메데토미딘 평균  $T_{max}$ 는 시간이 0.32 내지 0.80 시간의 범위였다. PRECEDEX® 제제의 텍스메데토미딘 평균 제거 반감기는 0.52 시간이고, 비강내(용량 1-3, 5-9) 투여된 실험적인 제제를 위한 텍스메데토미딘을 위한 평균 제거 반감기는 0.43 시간 내지 0.93 시간의 범위였다. 설하 투여에서(용량 행사 10, 제제 DEX-SL.01),  $T_{max}$ 의 평균 시간은 0.60 시간으로 하기의 PRECEDEX®와 실험적인 복용 1-9의 비강내 투여에서 얻은  $T_{max}$ 와 유사한 반면, 제제에서의 평균 제거 반감기는 1.72 시간으로 하기의 PRECEDEX®와 실험적인 복용 1-3 및 1-9의 비강내 투여에서 얻은 제거 반감기보다 길었다.  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 를 기반으로, 비강내 투여 텍스메데토미딘의 노출이 제제(formulation)를 위한 3-DEX 제제에서 가장 높았다. 3-DEX 제제의 평균  $C_{max}$ 는 PRECEDEX®의 대략 평균  $C_{max}$ 의 140 %인 반면, 3-DEX 제제의 평균  $AUC_{last}$ 는 대략 PRECEDEX®의 평균  $AUC_{last}$ 의 180 %이다. 제제 6-Dex과 제제 1-DEX의 평균  $AUC_{last}$ 는 PRECEDEX®의 그것들과 유사한 반면, 이런 제제들의 평균  $C_{max}$ 는 대략 PRECEDEX®의 평균  $C_{max}$ 의 70 %이다. 비강 내로 투여된 모든 다른 실험의 제제들의 평균  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 는 PRECEDEX®의  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$  보다 낮다. 하기의 비강내 투여된 텍스메데토미딘 노출은 제제 2-DEX 및 제제 7-DEX에서 가장 낮았다. 놀랍게도, 하기의 제제 DEX-SL.01의 설하 투여로 텍스메데토미딘 노출은 PRECEDEX®의 비강내 투여와 비교할 때 상당히 낮았다; DEX-SL.01 제제의 평균  $C_{max}$ 는 PRECEDEX® 평균의 18 %였고, DEX-SL.01 제제의 평균  $AUC_{last}$ 는 PRECEDEX®의 평균  $AUC_{last}$ 의 34 %였다.

제제 복용 행사(Dosing Event)	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ (ng/mL )	$AUC_{last}$ (hr*ng/mL )	$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)
제제 1-DEX (1)	1.75	NC <sup>1</sup>	0.272	0.355	NC <sup>1</sup>
제제 2-DEX (2)	1.80	NC <sup>1</sup>	0.291	0.386	NC <sup>1</sup>
제제 3-DEX (3)	0.65	NC <sup>1</sup>	0.285	0.203	NC <sup>1</sup>
PRECEDEX® (4)	1.55	NC <sup>1</sup>	0.248	0.358	NC <sup>1</sup>
제제 4-DEX (5)	1.00	NC <sup>1</sup>	0.0847	0.111	NC <sup>1</sup>
제제 5-DEX (6)	1.35	1.28	0.116	0.169	0.233
제제 6-DEX (7)	0.90	NC <sup>1</sup>	0.221	0.319	NC <sup>1</sup>
제제 6-DEX (8)*	1.15	7.29	0.168	0.265	2.38
제제 7-DEX (9)	1.25	8.70	0.0999	0.109	1.15
DEX-SL.01 (10)	1.80	NC <sup>1</sup>	0.152	0.204	NC <sup>1</sup>

[0145]

[0146] NC1 = 값(Value)은 제거단계에서의 불충분한 데이터 때문에 윈놀린(WinNonlin)에 의해 측정되지 못한다. \* 스프레이에서 사용하는 제제 6-Dex의 재용량(redoies).

[0147] 비강내 투여(복용 행사 1 내지 9)를 위해, 이 표의 상기  $T_{max}$ 는 일반적으로 PRECEDEX<sup>®</sup> 제제와 실험적인 복용 1-3 및 5-9 사이는 유사하다.

[0148] 상기 PRECEDEX<sup>®</sup> 제제의 상기 평균  $T_{max}$ 는 1.55 시간이었고, 비강 내로 (복용량 1-3, 5-9) 투여된 실험적인 제제의 상기 평균  $T_{max}$ 는 0.65 시간 내지 1.80 시간의 범위였다. 대부분의 제제에서, 상기 제거 반감기는 제거단계에서의 불충분한 데이터 포인트와 제거단계에서 빈약한 적합도( $R^2 < 0.8$ )로 인해 측정되지도 보고되지도 못한다. 여기에서 계산할 수 있는 상기 반감기는 1.3 시간 내지 8.7 시간의 범위이다. 설하 투여에서 (복용 행사 10, 제제 DEX-SL.01), 상기 평균  $T_{max}$ 는 1.80 시간으로, 하기의 PRECEDEX<sup>®</sup>와 실험적인 복용량 1-3 및 5-9에서 얻어진  $T_{max}$ 와 유사하다.  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 를 기반으로 노출된 후 비강내 투여는 제제 3-Dex에서 가장 높았다. 제제 3-Dex에서 평균  $C_{max}$ 는 대략 PRECEDEX<sup>®</sup>에서의 평균  $C_{max}$ 의 117 %인 반면, 제제 3-Dex에서 평균  $AUC_{last}$ 는 대략 PRECEDEX<sup>®</sup>의 평균  $AUC_{last}$ 의 108 %이다. 제제 4-DEX 및 제제 7-DEX (제제 7-DEX에 투여된 텍스메데토미딘의 양은 다른 제제들의 반인 것을 제외하고는, 다른 모든 실험에서 투여된 제제에서의 평균  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 는 PRECEDEX<sup>®</sup>의  $C_{max}$  및  $AUC_{last}$ 와 유사하다. 노출된 후 DEX-SL.01 설하 투여는 PRECEDEX<sup>®</sup>의 비강내 투여보다 낮았다; DEX-SL.01 제제의 평균  $C_{max}$ 는 대략 PRECEDEX<sup>®</sup>의 평균  $C_{max}$ 의 61 %이고, DEX-SL.01 제제의 평균  $AUC_{last}$ 는 대략 PRECEDEX<sup>®</sup>의 평균  $AUC_{last}$ 의 57 %이다. 놀랍게도, 여기에서 나타난 결과들은 이전에 연구한 설하 투여된 제제 DEX-SL.01과 비교할 때, 비강 루트를 통해 더 빠른 흡수가 일어남을 보여준다. 그러므로, DEX의 비강내 투여는 놀랍게도 상당한 양의 진정제 투여 없이 설하로 투여하거나 구강 점막을 통해 DEX를 투여하는 방식에 비하여 더 빠른 통증 완화 및/또는 통증 방지를 제공할 수 있고, 혈압에도 전혀 효과를 주지 않거나 미세한 효과를 준다.

#### 복용(Dosing)

[0149] 복용을 위해 용량 1-3을 헤드(head)를 반대로 뒤집은 마이크로피펫으로 비강 내로 투여하였다. 그 복용량은 제제의 100  $\mu$ L에 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HC1의 59  $\mu$ g에 해당함) 50  $\mu$ g이었다. 용량 4는 상업적인 비강 스프레이 바틀(nasal spray bottle)을 이용하여 투여되었다. 스프레이 복용은 헤드를 똑바로 하여 각 스프레이에 비강 구멍을 교대로 하여 투입되었다. 헤드는 스프레이 투여 후 30 초 내지 1 분 동안 뒤집는다. 스프레이 바틀은 분무할 때마다 100  $\mu$ L를 투여하고, 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HC1의 59  $\mu$ g에 해당)의 용량 50  $\mu$ g을 전달하기 위하여 5 개의 스프레이를 필요로 한다. 교차 오염 가능성은 방지하기 위하여 상기 스프레이 바틀은 용량(dose) 투여 이전의 복용(dosing)으로부터 멀리 떨어진 곳에 준비한다. 게다가, 복용은 에어로졸 테스트 기사를 가지는 혈액샘플의 오염 가능성을 방지하기 위하여 채혈로부터 멀리 떨어진 곳에서 진행된다.

[0150] 용량 5-7은 상업적인 비강 스프레이를 이용하여 투여된다. 스프레이 복용은 헤드를 똑바로 세워서 투여된다. 상기 헤드는 스프레이 투여 후 30 초 내지 1 분 동안 뒤집는다. 상기 스프레이 바틀은 분무할 때마다 100  $\mu$ L 투여되고, 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HC1의 59  $\mu$ g에 해당)의 50  $\mu$ g의 용량을 전달하기 위하여 하나의 스프레이가 필요하다. 상기 스프레이 바틀은 교차오염 가능성을 방지하기 위하여 용량(dose) 투여 전 복용(dosing)으로부터 먼 곳에서 5 개의 스프레이 작동기를 사용하여 준비한다. 게다가, 복용(dosing)은 에어로졸 테스트 기사를 가지는 혈액 샘플의 오염 가능성을 방지하기 위하여 채혈로부터 멀리 떨어진 곳에서 진행된다.

[0151] 용량 8은 상업적인 비강 스프레이 바틀로 투여된다. 스프레이 복용은 헤드를 똑바로 세워서 투여된다. 상기 헤드는 스프레이 투여 후 30 초 내지 1 분 동안 뒤집는다. 상기 스프레이 바틀은 분무할 때마다 100  $\mu$ L 투여하고, 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HC1의 59  $\mu$ g에 해당)의 50  $\mu$ g의 용량을 전달하기 위하여 하나의 스프레이가 필요하다. 상기 스프레이 바틀은 교차 오염 가능성을 방지하기 위하여 용량 투여 전에 복용으로부터 먼 곳에 5 개의 스프레이 작용기를 이용하여 준비한다. 게다가, 복용은 에어로졸 테스트 기사를 가지는 혈액 샘플의 오염 가능성을 방지하기 위하여 채혈로부터 멀리 떨어진 곳에서 진행된다.

[0152] 용량 9는 상업적인 비강 스프레이 바틀로 투여된다. 스프레이 복용은 헤드를 똑바로 세워서 투여된다. 상기 헤드는 스프레이 투여 후 30 초 내지 1 분 동안 뒤집는다. 상기 스프레이 바틀은 분무할 때마다 100  $\mu$ L

투여하고, 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HCl의 29.5  $\mu\text{g}$ 에 해당함)의 25  $\mu\text{g}$ 의 복용량을 전달하기 위하여 하나의 스프레이가 필요하다. 상기 스프레이 바틀은 교차 오염 가능성을 방지하기 위하여 용량 투여 전에 복용으로부터 면 곳에 5 개의 스프레이 작용기를 이용하여 준비한다. 게다가, 복용은 에어로졸 테스트 기사를 가지는 혈액 샘플의 오염 가능성을 방지하기 위하여 채혈로부터 멀리 떨어진 곳에서 진행된다.

[0154] 용량 10은 마이크로피펫으로 설하에 투여된다. 그 용량은 제제 100  $\mu\text{L}$ 에 텍스메데토미딘 자유베이스(텍스메데토미딘 HCl의 59  $\mu\text{g}$ 에 해당)의 50  $\mu\text{g}$ 이다.

[0155] 비강 내에 투여를 위해, 제제들은 비강 내로 투입된다. 복용 후, 개의 비강 구멍을 닫은 채로 유지하고 상기 헤드는 대략 1 분 동안 뒤집는다. 각각의 복용 행사는 적절한 수세를 위하여 최소 2 일 분리되었다.

[0156] 복용 후, 혈액 샘플을 수득하고 DEX 혈장 농도를 측정하였다.

#### 실시예 5: 인간의 비강내로 투여된 텍스메데토미딘의 약동학

[0158] 4 개의 다른 DEX의 제제가 사용되었다. PRECEDEX®(치료 A) 25  $\mu\text{g}$ 의 용량과 3 개의 다른 비내형 용량(dosage)과 제제들을 10 분에 걸쳐 비강 내로 투여하였다. 치료 B (1개의 스프레이를 통하여 한 쪽 코의 구멍으로 100  $\mu\text{l}$ 에 35  $\mu\text{g}$  투여); 치료 C (양 쪽 코의 구멍을 통해 총 35  $\mu\text{g}$  투여); 및 치료 D (1개의 스프레이를 통하여 한 쪽 코의 구멍으로 50  $\mu\text{l}$ 에 17.5  $\mu\text{g}$  투여).

	치료 A Precedex IV 25 $\mu\text{g}$	치료 B 한 쪽 코로 100 $\mu\text{l}$ 에 DEX-IN.01 35 $\mu\text{g}$ 투여	치료 C 양 쪽 코로 50 $\mu\text{l}$ 에 DEX-IN.01 35 $\mu\text{g}$ 투여	치료 D 한 쪽 코로 100 $\mu\text{l}$ 에 DEX-IN.01 17.5 $\mu\text{g}$ 투여
$C_{\max}$ (ng/ml)	0.61 (58.7 %)	0.17 (21.7 %)	0.14 (34.0 %)	0.08 (31.9 %)
AUC <sub>0-24</sub> (hr ng/ml)	0.71 (27.7 %)	0.83 (23.6 %)	0.75 (22.5 %)	0.38 (16.6 %)
$T_{\max}$ (hrs)	0.17 (0.17, 0.25)	1.00 (0.33, 4.00) <sup>†</sup>	1.25 (0.33, 4.00)	1.13 (0.33, 2.00)
$t_{1/2}$ (hrs)	2.04 ± 0.200 <sup>‡</sup>	2.43 ± 0.825 <sup>§</sup>	2.64 ± 0.777 <sup>§</sup>	1.60 (NA) <sup>¶</sup>

[0159]

[0160] [1]  $C_{\max}$  및  $T_{\max}$ 의 AUC<sub>0-24</sub> 중간값(최소, 최대) 기하평균(CV%); 및  $t_{1/2}$ 를 위한 산술평균±SD; † n=11; ‡ n=10; § n=4; ¶ n=1

[0161]

측정된 약동학은 놀라운 결과를 보여준다. 한쪽 코에 하나의 스프레이로 용량(dose)을 투여한 것(치료 B)은 더 나은  $C_{\max}$ 와 더 짧은  $T_{\max}$ 를 가진다. 2개의 스프레이를 통하여 두 개의 코의 구멍에 같은 양의 용량을 넣은 것(용량의 반이 각각의 구멍으로 투여되었다)과 비교할 때, 이 결과는 예상될 수 없었던 것이고, 부분적으로는 당업자에 의해 예상된 것과 반대이기도 하다. 표면적 비교 때문에, 상기 치료 B에 의해 측정된 평균 혈장 농도는 복용 후 최소 20 분 안에 목표 농도(0.1 ng/ml)에 도달하였다. 한 쪽 코 구멍에 투여한 이 놀라운 결과는 대상 환자 집단에서 더 빠른 활동(예를 들어, 통증 완화)을 촉진시킬 수 있다. 치료 B에서 측정된 흡수율은 이전에 연구된 비-IV 제제이나 투여 루트보다 급격하다. 이렇게 예상치 못한 급격한 흡수는 좀 더 빠른 진통효과가 나타날 수 있게 한다. 사실, 진통효과는 20 분보다 더 적은 시간 내에 발생한다. 비강 내로 17.5 및 35  $\mu\text{g}$ 를 투여한 후의 혈장 농도는 도면 1에 나타나 있다.

[0162] 복용(*Dosing*)

건강한 봉사자에게 정해진 용량을 비강 내로 투여하거나, 필요한 경우에는, 다른 경로로 투여하였다. 미처리한 나머지 코의 구멍은 손가락으로 막고 다른 한 쪽 콧구멍에 한번에 투여하였다. 혈액 샘플을 채취하여 상기에 나타낸 바와 같이 DEX의 농도를 측정하였다.

## [0164] 실시예 6: 건강한 봉사자에게 비강 내로 텍스메데토미딘을 주입한 후 1단계, 2개의 주기, 오픈 라벨(Open Label), 안전성, 내성, 다중 용량에서의 약동학 측정

본 연구의 주요목표는 피험체인 건강한 남성 및 여성으로부터 비강내 텍스메데토미딘의 다중 용량에서의 약동학을 측정하는 것이다. 본 연구의 둘째 목표는 건강한 봉사자들로부터 비강내 텍스메데토미딘의 안전성 및 내성을 측정하는 것이다.

[0166] 방법론(*Methodology*)

이것은 1 단계, 오픈 라벨, 2 개의 주기, 안전성, 내성 및 비강내 텍스메데토미딘의 약동학을 조사하기 위하여 건강한 피험체들을 대상으로 반복된 투여를 하여 실험하였다. 총 12 명의 피험체(남성 6, 여성 6)들을 대상으로 실험하였다. 18 세에서 50 세 사이의 건강한 피험체들을 대상으로 실험 전에 약물 투여를 한 후, 28일 내 미국의 한 실험 사이트에서 상영하였다. 의료기록, 신체검사, 초기 실험실 테스트, 12 개의 리드 심전도(ECG), 임신 테스트, 바이탈 신호 테스트, 및 동의사항은 상영관을 방문하는 동안 완성되었다.

모든 실험에서의 용량은 왼쪽 콧구멍에 하나의 100  $\mu\text{L}$  스프레이에 투여된 DEX IN.01 의 35  $\mu\text{g}$ 의 용량이었다. DEX-IN.01은 각각의 용액 100  $\mu\text{L}$ 에 시트르산, 시트르산 나트륨, 염화나트륨, 페닐에틸 알코올, 디소듐염 EDTA, 및 정제수를 포함하는 첨가제 뿐만 아니라, 텍스메데토미딘 35  $\mu\text{g}$ 을 포함했다. DEX-IN.01의 투여는 치료 정도에 따라서 콧구멍으로 투여하기 위하여 100  $\mu\text{L}$  용량의 스프레이 노즐을 사용한다.

기간 1 동안, 피험체들은 6 시간 간격으로 실험 약물 두 개의 용량(dose)을 받는다. 기간 2 동안, 실험 참가자들은 6 시간 간격으로 투여되는 연구 약물 7 개의 용량(dose)을 받는다. 실험 기간의 경우 기간 1의 마지막 복용과 기간 2의 첫째 복용 사이의 간격을 24 시간 이상으로 분리시켰다.

기간 1 동안에, 피험체들은 복용(1일째) 전 저녁부터 용량 2 (2일째) 후 대략 18 시간까지 폐쇄된다. 기간 2 동안, 피험체들은 복용(1일째) 전 저녁부터 마지막 실험 투여(3일째) 후 대략 24 시간까지 폐쇄된다. 수감되어 있는 동안, 피험체들은 표준화된 데일리 식단을 받는다.

비강 내로 투여된 텍스메데토미딘의 약물 동태학적 특성과 대사를 측정하기 위하여, 연속적인 혈액 샘플들은 각각의 실험 기간동안 규정된 간격으로 수집된다. 수집된 모든 혈액은 K<sub>2</sub>EDTA로 처리된 6 mL의 배기 수집 튜브에 넣는다.

복용 후 60 분 내의 혈장 샘플은 계획된 투여 시간 후  $\pm 2$  분내에 수집되고, 복용 후 75 분 내지 6 시간 사이의 샘플들은  $\pm 5$  분내로 수집되며, 복용 후 12 시간째 및 그 이후의 샘플들은 계획된 투여 시간 후  $\pm 15$  분 이내에 수집될 수 있다. 모든 실험들을 위한 실제 시간들은 기록되어야 하고, 지정된 범위를 벗어나는 것의 표준편차는 피험체의 연구 기록으로서 명확하게 문서화될 필요가 있다.

각 샘플은 수집된 후 즉시, 수집 튜브를 반대로 뒤집어 얼음물에 넣는다. 얼음물에서 꺼낸 후 30 분 이내에, 혈장으로부터 세포를 분리시키기 위해 상기 튜브들을 10-15 분 동안 약 2,000  $\times$  중력의 힘으로 원심 분리한다. 분리를 위한 보조는 사용되지 않았다. 두 개의 혈장 부분 표본들(각각  $\geq 0.5 \text{ mL}$ )은 깨끗한 피펫을 사용하여 각각의 샘플로부터 같은 부피의 2 프로필렌(polypropylene) 저장 튜브로 이동되어 배치된다. 저장 튜브에는 다음과 같은 정보들을 표시한다: 프로토콜 번호, 피험체 번호, 실험 날짜 및 샘플의 상태시간(예를 들어, 기간 1, 용량 1, 복용 후 10 분 등), 분석할 생물학적 매트릭스(예를 들어, 혈장 등). 수집된 지 60 분 이내에, 저장 튜브들은 -20°C 또는 그 이하의 냉동고에 두어야 하고, 분석을 위해 수송할 때까지 냉동고에 두어야 한다.

기간 1 동안의 약동학 분석을 위해, 앞서 각각의 피험체로부터 최대 12 개의 혈액 샘플을 수집한 후 다음의 각각의 실험 용량을 투여하였다. 프리도우스(predose)(시간 0)에 이 혈액들을 수집하였고 다음의 10, 20, 30, 45, 60, 90 분 및 2 시간, 4 시간의 시간들은 실험을 위해 복용한 대략적인 시간이다. 추가적인 혈액 샘플들은 용량

2 후에 23 시간 및 18 시간 후에 수집되었다. 기간 2에서는, 13 개의 샘플들을 앞서 피험체 각각으로부터 수집하였고, 이것은 다음의 용량 1 및 용량 7의 투여이다. 이것들은 프리도우스(시간 0)에 수집되었고, 하기 10, 20, 30, 45, 60, 90 분 및 2, 4 시간의 대략적인 시간에 연구를 위한 약물을 복용하였다. 추가적인 혈액 샘플은 용량 7 이후 6, 12, 18, 및 14 시간에 수집하였다. 용량 2 내지 용량 6을 위한 혈액 샘플들은 오직 프리도우스(시간 0)에서만 수집하였다. 전체 실험을 위한 실험 방문과 할당된 배당시간의 개요를, 기간 1, 기간 2, 용량 1 및 7, 용량 2 내지 6으로 나누어 하기의 표와 같이 제공한다.

표: 실험 방문의 개요

복용 행사 (study event)	기간 1				수세	기간 2								
	일	1일(hr)				1일(hr)				2일(hr)			3일 (hr)	
		0	6	24		0	6	1 2	18	24	30	36	60	
제한	<-----X----- ----->				<-----X-----> ----->									
실험 복용		X	X			X	X	X	X	X	X	X		

[0175]

포함기준:

[0176]

실험에 참가하기 위한 피험체는 다음의 기준을 만족하고 있다: 1) 18 내지 50 세 사이의 나이를 만족하는 남성 또는 여성; 2) 임신 가능성 있는 여성의 경우, 외과적으로 멀균 상태가 되도록 하였고, 이중 장벽의 피임을 사용하였으며, 금욕을 시행하거나(성적활동을 할 때 이중 장벽으로 피임을 할 것에 동의를 해야 함) 또는 삽입, 주사, 경피, 또는 FDA의 승인을 받은 경구 피임약의 조합을 사용한 여성, 그리고 실험의 완성을 위해 실험에서 약물을 투여하기 전 수행한 혈청 임신 검사에서 음성 결과가 나온 여성, 및 이후의 소변 임신 테스트에서 음성 결과가 나온 여성(폐경된 여성[적어도 2년 동안 월경이 없는 여성]도 참여 가능); 3) 체질량 지수(BMI)≤32 kg/m<sup>2</sup> 이고, 몸무게가 50 내지 95 kg 사이인 사람; 및 4) 연구 절차를 이해할 수 있고, 연구 프로그램에 참여하기로 동의하였으며, 자발적으로 서면 동의서를 제공한 사람.

[0177]

행정 처리:

[0178]

실험 담당자는 치료 계획에 따라 연구 약물의 모든 용량을 투여하였다. 텍스메데토미딘 용량은 비강내 전달 장치를 사용하여 왼쪽 콧구멍으로 투여되었다. 미처리된 비강을 손가락으로 막고 할당된 비강을 통해 용량이 투여되었다. 도포 스프레이가 비강의 대략 ½" 정도 투입되어 있는 채로 피험체의 머리는 수직 상태로 유지된다. 피험체가 비강으로 호흡을 하게 되면 펌프가 좁아져 용량(dose)가 전달되게 된다.

[0179]

실험 약물이 투입된 후, 참가자들은 실험 시설 주위로 이동할 수 있고, 격렬하지 않은 활동도 할 수 있다. 만약 실험 인력의 동반 없이 피험체 혼자 실험 장소 주위를 이동하는 것이 위험하다면, 피험체들은 연구 조사자에 의해 일정 기간 동안 앉아 있어야 할 수도 있다.

[0180]

투여량은 이후 단회의 투여 실험에서 건강한 봉사자들을 대상으로 평가된다. 여기에서 DEX-IN은 투여량 17.5 및 35 µg인 하나의 쌍으로 된 스프레이 투여이다. 관측된 약동학에 근거하여, 한 쪽 코로 투여된 투여량 35 µg 레벨은 목표가 된 혈장 농도에 도달하기 위해 더 연구될 가장 적절한 레벨로 확인되었다. 비강내 투여량 17.5 및 35 µg 으로 도달된 혈장 농도는 도면 1에 나타난다.

[0182] 램지(Ramsay) 진정제(Sedation) 스케일(Scale):

[0183] 조사자, 또는 피지명자는, 각 피험체의 진정 정도를 평가하기 위하여 램지 세데이션 스케일(Ramsay Sedation Scale)을 사용했다. 각 시점에서 각각의 피험체의 진정제 정도는, 램지의 측정 범주에 따라 평가되었다. 상기 램지 세데이션 스케일은 각각의 실험 투여 후 프리도우스(시간 0), 30, 60, 및 90 분이 될 때 수행되었다. 모든 점수는 복용 후 6 시간 이내에 그들의 기준 레벨(점수 2)로 되돌아왔다. 비록 연구 과정 동안 RSS 점수 5 가 2 명의 피험체에게 할당되었다 할지라도, 피험체 대부분은 상당한 진정작용을 경험하지 못하였다. 7 번의 투여를 위한 기간 2 내내 피험체들에게는 매 6 시간마다 실험 용량이 투여되었고, 각각의 투여 이후 안전 모니터링이 완료되었다. 이 스케줄의 혼돈 효과는 도구/결과 평가에서는 다뤄지지 않는다.

[0184] 평가 기준:

[0185] 텍스메데토미딘 농도의 약동학 파라미터와 혈장에서의 텍스메데토미딘의 주요 대사산물(ORM 14305)은 기간 1 동안의 용량 1 및 2 와, 기간 2 동안의 용량 1 및 7에서 측정되었다. 상기 관측된 파라미터는 관측된 혈장 약물의 최고 농도( $C_{max}$ ),  $C_{max}$ 의 시간( $T_{max}$ ), 농도 시간 곡선 아래 면적(AUC), 시간 0에서 마지막 샘플링 시간( $t$ )까지의 정량화된 혈장 약물 농도( $AUC_{0-t}$ ), 복용 후 시간 0에서 시간 6까지의 AUC( $AUC_{0-6}$ ), 시간 0에서 시간 무한 대까지의 AUC(기간 1의 용량 2, 및 기간 2의 용량 7을 위한  $AUC_{0-\infty}$ ), 및 마지막 단계에서의 제거 반감기(기간 1 용량 2, 용량 2, 및 용량 7을 위한  $t_{1/2}$ )를 포함한다.

[0186] 결과:

[0187] 관측된 텍스메데토미딘의 약동학 파라미터,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , 및  $AUC_{0-6}$ 는 하기의 표에 나타난다.

[0188] 텍스메데토미딘의 약물 동태학적 파라미터

파라미터 [1]	기간 1 용량 1	기간 1 용량 2	기간 2 용량 1	기간 2 용량 7
$C_{max}$ (ng/mL)	0.09 (30.6) <sup>†</sup>	0.16 (22.8) <sup>†</sup>	0.12 (35.8) <sup>‡</sup>	0.13 (31.3) <sup>‡</sup>
$T_{max}$ (hrs)	1.26 (0.33, 4.00) <sup>†</sup>	0.88 (0.33, 2.02) <sup>†</sup>	1.01 (0.50, 2.00) <sup>‡</sup>	1.50 (0.33, 2.00) <sup>‡</sup>
$AUC_{0-6}$	0.39 (31.7) <sup>†</sup>	0.61 (19.2) <sup>†</sup>	0.47 (32.6) <sup>‡</sup>	0.50 (31.1) <sup>‡</sup>
$AUC_{last}$ (hr·ng/mL)	0.38 (35.2) <sup>†</sup>	0.63 (22.2) <sup>†</sup>	0.47 (32.6) <sup>‡</sup>	0.51 (55.0) <sup>‡</sup>

[1]  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-6}$  및  $AUC_{last}$ 의 기하평균(CV%);  $T_{max}$ 를 위한 중간값(최소, 최대) <sup>†</sup> n=12; <sup>‡</sup> n=10

[0189] [0190] 용량간 약물 동태학적 파라미터의 비교

용량들	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{last}$ (hr·ng/mL)	$AUC_{0-6}$ (hr·ng/mL)
기간 1 용량 2; 기간 1 용량 1	164.1 (138.0, 195.0)	164.2 (134.1, 201.0)	156.9 (134.7, 182.8)
기간 2 용량 7; 기간 2 용량 1	106.3 (82.5, 136.9)	108.4 (77.8, 151.0)	105.5 (81.1, 137.3)
기간 2 Dose 1; 기간 1 Dose 1	127.7 (112.4, 145.2)	125.1 (105.4, 148.6)	122.8 (106.5, 141.7)
기간 2 Dose 7; 기간 1 Dose 2	86.8 (71.0, 106.1)	84.4 (66.5, 107.2)	85.2 (72.0, 100.9)

[0192]

관측된 평균텍스메테토미딘 혈장 농도 (ng/mL)

투여 후 시간	기간 1 (N=12)		기간 2 (N=10)	
	용량 1	용량 2	용량 1	용량 7
0 분	0	0.033 ± 0.014	0	0.037 ± 0.016
10 분	0.008 ± 0.014	0.077 ± 0.033	0.028 ± 0.035	0.059 ± 0.028
20 분	0.060 ± 0.028	0.118 ± 0.054	0.073 ± 0.050	0.091 ± 0.033
30 분	0.059 ± 0.020	0.134 ± 0.044	0.085 ± 0.041	0.101 ± 0.034
45 분	0.083 ± 0.028	0.145 ± 0.040	0.112 ± 0.046	0.113 ± 0.032
60 분	0.088 ± 0.024	0.145 ± 0.023	0.116 ± 0.041	0.119 ± 0.031
90 분	0.090 ± 0.025	0.134 ± 0.014	0.116 ± 0.036	0.119 ± 0.031
2 시간	0.092 ± 0.026	0.135 ± 0.019	0.117 ± 0.039	0.126 ± 0.033
4 시간	0.067 ± 0.024	0.090 ± 0.023	0.073 ± 0.026	0.072 ± 0.072
6 시간	0.036 ± 0.010	0.050 ± 0.018	0.037 ± 0.012	0.048 ± 0.013
12 시간		0.022 ± 0		0.024 ± 0
18 시간		0		0
24 시간				0

[0193]

[0194]

관측된 평균ORM-14305 혈장 농도 (ng/mL)

투여 후 시간	기간 1 (N=12)		기간 2 (N=10)	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 7
0 분	0	0.032 ± 0.019	0	0.085 ± 0.037
10 분	0	0.032 ± 0.019	0	0.085 ± 0.036
20 분	0	0.035 ± 0.015	0	0.083 ± 0.036
30 분	0	0.042 ± 0.013	0	0.081 ± 0.032
45 분	0	0.039 ± 0.014	0	0.078 ± 0.029
60 분	0	0.042 ± 0.013	0	0.084 ± 0.034
90 분	0	0.045 ± 0.014	0.002 ± 0.006	0.080 ± 0.034
2 시간	0.010 ± 0.013	0.053 ± 0.014	0.017 ± 0.015	0.088 ± 0.038
4 시간	0.032 ± 0.019	0.064 ± 0.019	0.039 ± 0.014	0.087 ± 0.035
6 시간	0.038 ± 0.013	0.062 ± 0.021	0.043 ± 0.016	0.079 ± 0.035
12 시간		0.048 ± 0.011		0.061 ± 0.027
18 시간		0.032 ± 0.011		0.045 ± 0.021
24 시간				0.031 ± 0.011

[0195]

이 결과는 도면 2에 도시되어 있다.

[0197]

이 실험은 반복적인 비강내 투여와 관계된 복용의 안전성과 내성을 지지한다. 6시간 간격으로 투여된 후, 용량 1의 AUC와 용량 7을 비교하면, 텍스메데토미딘이 거의 축적되지 않는다는 증명된다. 6시간 간격으로 최대 7번까지 DEX-IN.01을 반복 투여가 가능하다는 것도 증명되었다. 반복된 투여로 인한 이상 반응이나 바이탈 사인의 변화, 명백한 코의 자극의 증가는 없었다. 초기에 35 µg 용량을 투여할 때, DEX-IN.01은 1.01-1.26 (평균)시간 후 평균  $C_{max}$ 가 0.09-0.12 ng/mL인 혈중 농도 최고치에 도달했다. 실험이 진행되는 동안 다양한 시점에 피험체들로부터 상당한 진정작용은 관측되지 않았다.

[0198]

실시예 7: 만성 요통 피험체에서 나타난 비강내 텍스메데토미딘의 무작위이면서, 이중 맹검의, 위약 통제된, 효능의 세 개의 기간의 크로스오버 평가, 안전성, 및 약동학

[0199]

본 연구는 만성 요통을 가진 피험체의 플라시보(placebo)와 비교하여 효능, 안정성, 및 비강내 2개의 텍스메데토미딘(DEX-IN.02 및 DEX-IN.03) 용량 레벨의 약동학을 측정하기 위하여 수행된다.

[0200]

**방법:** 3 개월 이상으로 증상이 있고, 기본 24 시간 동안의 통증 강도≥4(0-10 규모)인 만성 요통 증상을 가진 성인 피험체에게 참여할 자격이 부여된다. 피험체들은 무작위로 DEX-IN.02 (50 µg; 50 µg/100 µL), DEX-IN.03 (25 µg; 25 µg/50 µL) 및 매치(match)되는 플라시보를 가지는 처리 시퀀스(sequence)를 할당받는다. 실험 용량은 기폭제가 필요 없는 하나의 용량 스프레이 장치를 사용하여 비강내 스프레이로 투여되었다. 용량은 한 쪽 코로 투여되었다. 텍스메데토미딘의 지정된 25 또는 50 µg의 용량을 전달하기 위하여 복용 장치는 적절한 부피의 약물 용액으로 채워진다. 실험 용량은 투여 사이 최소한 24-시간의 수세를 포함하여 연속적(연일)으로 투여된다. 실험 전반에 걸쳐 기본 만성 진통 치료를 한 피험체가 그들만의 식이요법을 지속하는 것은 허용되나, 실험 치료 후 2 시간 이내에 투여될 수 없다(무통각의 구제가 필요하지 않는 한). 구조 무통각제는 개인의 기본적인 통증 처방에 따른 피험체의 요청에 따라 사용될 수 있다.

[0201]

효능 평가는 통증 강도(PI), 통증 완화(PR), 및 글로벌(global)한 약물치료 수행(GMP)을 평가하는 것을 포함한

다. 효능 측정은 통증 강도 차이(PID), 요약된 통증 강도 차이(SPID) 및 다수의 투여 후 시간 포인트에서의 총 진통 완화(TOTPAR)을 측정하는데 사용되고, 치료에 대한 부분 및 전체 응답을 한 대상자를 결정하는데 사용된다. 안전성 평가는 생체 신호 수집, 코 증상 평가, 진정제, 및 부작용을 포함한다. 혈장 샘플들은 약동학 분석을 위해 처음 12 시간 투여 후 일정한 시간 간격으로 수집된다.

[0202] **결과:** 상기 실험은 DEX-IN.02, DEX-IN.03, 및 플라시보를 가진 24 명의 피험체를 등록하고 치료하였다; 모든 등록된 피험체들은 모든 계획된 실험 용량을 준수했다. 피험체들은 주로 평균 나이가  $33.7 \pm 10.1$ 세인 백인 (91.7%)인 남성(58.3%)이었다. 피험체의 3분의 1은 그들의 통증 증상을 위해 오피오이드(opioid) 무통각제를 활용하였다.

[0203] 투여 후 45 분에서 2 시간 동안 (45 분:  $2.2 \text{ vs. } 1.2$ ,  $p=0.0291$ ; 1 시간:  $2.2 \text{ vs. } 0.8$ ,  $p=0.0082$ ; 1.5 시간:  $2.2 \text{ vs. } 0.7$ ,  $p=0.0028$ ; 2 시간:  $2 \text{ vs. } 0.9$ ,  $p=0.0126$ )의 플라시보와 비교하여,  $50 \mu\text{g}$  용량 (DEX-IN.02)에서 피험체 PID값의 평균적인 향상이 매우 높다. 상기 평균 SPID 값은 플라시보보다 투여( $7.1 \text{ vs. } 3.6$ ;  $p=0.0352$ ) 후 60 분  $50 \mu\text{g}$ 의 용량에서 매우 크다. 평균 TOTPAR는 플라시보보다 투여(각각 $4.3 \text{ vs. } 2.5$ ;  $p=0.0298$  및  $6.2 \text{ vs. } 3.3$ ;  $p=0.0097$ ) 후 45 분 및 60 분 둘 다에서  $50 \mu\text{g}$  용량을 투여했을 때가 매우 높다. 상기 실험 결과는 하기의 표와 같다.

**표: 투여 후 모든 시점의 평균 $\pm$ SD PID 값의 개요**

시점	플라시보 (N=24)	DEX-IN.03 (N=24)	DEX-IN.02 (N=24)
10 분	$0.2 \pm 0.48$	$0.3 \pm 0.53$	$0.5 \pm 0.93$
15 분	$0.6 \pm 0.93$	$0.7 \pm 1.09$	$0.8 \pm 1.18$
20 분	$1.0 \pm 1.33$	$0.9 \pm 1.25$	$1.5 \pm 1.32$
30 분	$1.0 \pm 1.44$	$1.3 \pm 1.36$	$1.9 \pm 1.85$
45 분	$1.2 \pm 1.63$	$1.4 \pm 1.44$	$2.2^{\$} \pm 1.72$
60 분	$0.8 \pm 1.49$	$1.5 \pm 1.47$	$2.2^{\$} \pm 1.82$
90 분	$0.7 \pm 1.16$	$1.4 \pm 1.41$	$2.2^{\$} \pm 1.81$
2 시간	$0.9 \pm 1.28$	$1.3 \pm 1.23$	$2.0^{\$} \pm 1.76$
4 시간	$1.1 \pm 1.75$	$1.5 \pm 1.38$	$1.8 \pm 1.81$
6 시간	$1.5 \pm 1.56$	$1.5 \pm 1.10$	$1.6 \pm 1.71$

§  $p < 0.05$ ; ¥  $p < 0.01$

[0204]

표: 평균 $\pm$ SE SPID 값의 개요

시점	플라시보(N=24)	DEX-IN.03	DEX-IN.02
		(N=24)	(N=24)
15 분	0.6 ± 0.19	0.7 ± 0.22	0.8 ± 0.24
30 분	1.6 ± 0.47	1.9 ± 0.48	2.7 ± 0.59
45 분	2.8 ± 0.78	3.3 ± 0.75	4.9 ± 0.90
60 분	3.6 ± 1.05	4.8 ± 1.03	7.1* ± 1.24

\*p = 0.0352

표: 평균 $\pm$ SE TOTPAR 값의 개요

시점(Time Point)	플라시보(N=24)	DEX-IN.03 (N=24)	DEX-IN.02 (N=24)
15 분	0.6 ± 0.15	0.5 ± 0.15	0.8 ± 0.20
30 분	1.5 ± 0.35	1.3 ± 0.32	2.4 ± 0.39
45 분	2.5 ± 0.56	2.4 ± 0.48	4.3§ ± 0.59
60 분	3.3 ± 0.74	3.5 ± 0.68	6.2* ± 0.81

§ p &lt; 0.05; \* p &lt; 0.01

[0205]

[0206]

투여 후 30 분 및 60 분 두 개의 시점(time point) 동안 3개의 치료 그룹 간의 평균 GMP 점수는 유사하였다. 상기 텍스메데토미딘 50  $\mu\text{g}$ 이 처리된 그룹은 투여 후 15 분 후에 모든 시점에서 향상도  $\geq 33\%$  및  $\geq 50\%$ 를 가진 피험체들을 좀 더 많이 가졌다; 11 DEX-IN.02가 처리된 피험체는 90 분(95 % CI, 1.02-7.44)에 11 명, 2 시간(95 % CI, 1.05-10.63)에 10명의 피험체로, 플라시보 그룹에서 90 분에서의 4 명의 피험체와 2 시간에서의 3 명의 피험체와 비교할 때 그 개선도가 50 %이상 증가된 것으로 보고되었다. 어떤 치료 그룹에서도 구조의 약물 치료를 필요로 하는 피험체는 없었다.

[0207]

일반적으로 DEX-IN가 처리된 피험체에게 있어서 부작용은 그 증상(2 BP의 감소, 어지러움 1명, 졸린 증상 1명 및 저혈압 1명)이 5 건 정도로 적당한 것으로 판단되었다. 실험 수행 중 AE로 인한 SAE, 사망, 또는 철회 등은 발생하지 않았다. DEX-IN.02가 처리된 피험체가 DEX-IN.03이나 플라시보가 처리된 그룹보다 혈압의 수축기 및 이완기(각각 SBP 및 DBP)의 변화가 더 커졌다. DEX-IN.03과 플라시보에서는 심장박동(HR)의 변화가 유사한 반면, DEX-IN.02가 처리된 피험체 심장박동은 그 감소의 정도가 더 커졌다; 기준선 아래에서 평균 퍼센트의 가장 큰 변화는 플라시보에서 -1 % 및 DEX-IN.02에서 -9 %인 반면, DEX-IN.03에서의 평균 HR에서는 기준선 아래로 절대 감소하지 않았다. 비강 자극에서 비강 평가의 결과는 투여 후 한 시간 시점(0-10의 규모)에서, DEX-IN.02가 처리된 피험체의 모든 시점 및 모든 치료 그룹간에서 평균 점수가 1을 초과하지 않는 범위로 큰 차이가 없었다. DEX-IN.02 치료 그룹에 있는 피험체는 점수가 5 이상으로 보고된 피험체가 17 명으로, 투여 후 60 분인 시점에 가장 높은 스탠포드 슬리프니스 스케일(Stanford Sleepiness Scale) 값을 경험하였다.

[0208]

DEX-IN.03(25  $\mu\text{g}$ )의 단일투여는 중간값이 0.75 시간인  $T_{\max}$ 를 가지는 평균  $C_{\max}$  0.11 ng/mL을 생산한 반면, DEX-IN.02(50  $\mu\text{g}$ )의 단일 투여는 중간값이 0.51 시간인  $T_{\max}$ 를 가지는 평균  $C_{\max}$  0.25 ng/mL를 생산하였다. 다음의 표에 그 결과가 요약되어 있다.

표: 관측된 평균 텍스메데토미딘 혈장 농도 (ng/mL)

투여 후 시간	DEX-IN.03 (25 $\mu$ g)	DEX-IN.02 (50 $\mu$ g)
0 분	0	0
10 분	0.047	0.098
15 분	0.081	0.182
20 분	0.096	0.215
30 분	0.111	0.212
45 분	0.110	0.228
60 분	0.102	0.196
75 분	0.094	0.183
90 분	0.085	0.169
2 시간	0.077	0.149
4 시간	0.048	0.101
6 시간	0.030	0.050
12 시간	0	0.027

[0209]

표: 관측된 텍스메데토미딘의 약동학

파라미터	DEX-IN.03 (25 $\mu$ g)	DEX-IN.02 (50 $\mu$ g)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0.11 (71.4)	0.25 (38.3)
T <sub>max</sub> (hrs)	0.75 (0.25, 4.00)	0.51 (0.25, 4.00)
AUC <sub>inf</sub> (hr·ng/mL)	0.48 (13.7)	0.92 (26.0)
AUC <sub>0-1</sub> (hr·ng/mL)	0.08 (110.4)	0.16 (64.1)
AUC <sub>last</sub> (hr·ng/mL)	0.24 (182.4)	0.75 (21.6)
t <sub>½</sub> (hrs)	2.24 (1.60, 2.45)	2.05 (1.52, 3.07)

[1] C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-1</sub>, AUC<sub>last</sub>, 및 AUC<sub>inf</sub>를 위한 기하평균(CV%) 및 T<sub>max</sub>를 위한 중간값(최소, 최대); 및 t<sub>½</sub>의 산술평균 ± SD

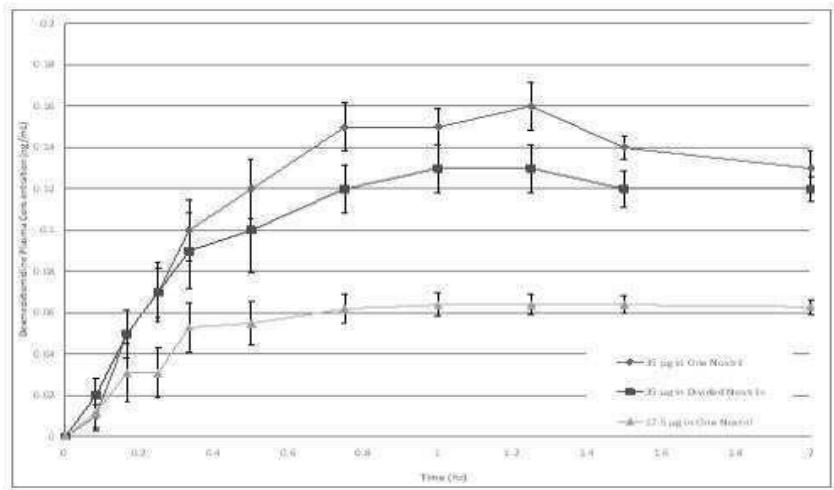
[0210]

[0211]

본 연구는 비 침습적인 방법인 비강 루트로 텍스메데토미딘을 투여하는 방법을 보여준다. DEX-IN.02 및 DEX-IN.03 을 가진 복용은 기준에 실현된 제제보다 좀 더 높은 최고의 텍스메데토미딘 혈장 농도를 가진 좀 더 급격한 흡수율을 생산한다. SPID와 TOTPAR 값의 분석은 투여 후 45분에 시작하는 CLBP를 가지는 피험체인 25  $\mu$ g의 용량이나 플라시보와 비교했을 때, 비강내 텍스메데토미딘의 50  $\mu$ g 용량에서 가장 상당한 무통각 효과가 있음을 증명하였다. 결국, DEX-IN은 잘 흡수되고; 상기 AE는 일반적으로 그 정도가 가볍다고 보고된 반면, SAE에 대해서는 보고된 바 없다.

## 도면

### 도면1



### 도면2

